Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. Gunter Röhrborn

# ZUR HÄUFIGKEIT UND PATHOGENESE DER HYDANTOIN-BARBITURAT-EMBRYOPATHIE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bernd Richter

1984

UNIV.
LIBRARY

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der medizinischen Einrichtungen
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. Gunter Röhrborn

# ZUR HÄUFIGKEIT UND PATHOGENESE DER HYDANTOIN-BARBITURAT-EMBRYOPATHIE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Bernd Richter

1984

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultaet
der Universitaet Duesseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultaet
der Universitaet Duesseldorf

gez.: Prof.Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof.Dr. Majewski

Korreferent
gez.: Prof.Dr. Rabe

INHALTSVERZEICHNIS: SEITE


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. | Zielsetzung und Fragestellung | 3 |
| 3. | Literaturübersicht | 4 |
| 3.1. | Hauptsymptome der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie | 4 |
| 3.2. | Studien zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie | 6 |
| 3.3. | Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva beim Menschen | 12 |
| 3.4. | Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva beim Tier | 16 |
| 4. | Eigene Untersuchung | 19 |
| 4.1. | Patientenkollektiv und Methode | 19 |
| 4.2. | Kasuistik | 21 |
| 4.3. | Darstellung der Ergebnisse | 28 |
| 4.3.1. | Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie | 30 |
| 4.3.2. | Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und Medikation der Mutter | 34 |
| 4.3.3. | Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und Krampfanfälle während der Schwangerschaft | 34 |
| 4.3.4. | Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und Ätiologie der Epilepsie | 38 |
| 4.3.5. | Multifaktorielle Genese der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie | 38 |
| 5. | Diskussion | 43 |
| 5.1. | Zur Objektivität der gemachten Beobachtungen | 43 |
| 5.2. | Ausprägungsgrad der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Literatur | 45 |
| 5.3. | Zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie | 50 |
| 5.4. | Zur Ätiopathogenese der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie | 51 |
| 5.5. | Konsequenzen für die Beratung und Behandlung epileptischer Mütter während der Schwangerschaft | 55 |
| 6. | Zusammenfassung | 60 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 62 |
| 8. | Lebenslauf | 76 |
| 9. | Addendum | 77 |

## 1. EINLEITUNG

Etwa 0.3 - 0.5% aller schwangeren Frauen stehen unter antiepileptischer Therapie (12/29/116/117).

Die Plazenta stellt keine Barriere gegen Antikonvulsiva dar (70/75/105/106).

Diphenylhydantoin, Primidon, Phenobarbital, Carbamazepin und Ethosuximid,die während der Schwangerschaft eingenommen werden, erreichen diaplacentar den Embryo und Feten und sind bei Geburt in etwa gleich hohen Konzentrationen im kindlichen und mütterlichen Blut nachweisbar, für Valproinat ist sogar eine Anreicherung beschrieben worden (23/77/98/99/100/101/105/106).

Verschiedene Autoren berichten über Entzugssymptomatiken bei Kindern, die in utero Antikonvulsiva ausgesetzt waren (50/105). Neonatale Hämorrhagien können als Konsequenz mütterlicher Phenytoin- oder Barbituratbehandlung angesehen werden (13/79). Diese Beobachtungen werden allgemein akzeptiert, die teratogene Effekte der Antiepileptika sind jedoch noch immer kontrovers.

Bis zum Jahre 1963 lag nur die Arbeit von Conrad (1937) vor, der "dysplastische Störungen" bei Kindern von Epiletikerinnen beobachtete.

In den darauffolgenden Jahren wurden besonders gröbere Einzelfehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Herzfehler, Inguinal- und Umbilikalhernien sowie Zwerchfelldefekte hervorgehoben (2/3/31/32/38/41/42/49/53/54/58/61/64/65/68/69/76/77/78/94/111/113/116/124).

Seit einigen Jahren wird jedoch auch kleineren Skelettanomalien, Auffälligkeiten des Schädels und des Gesichts und der geistigen Entwicklung Beachtung geschenkt (50/73/74/117).

Als man auch auf spezielle Dysmorphiemuster achtete, konnte von Hanson u. Smith 1975 das "Fetale Hydantoin-Syndrom" abgegrenzt werden. Dieses umfaßt im wesentlichen eine akrofaziale Dysmorphie, Hypoplasie der distalen Phalangen und Nägel von Fingern und Zehen, Wachstumsdefizit und geistige Retardierung. Ähnliche Anomalien konnten auch bei Kindern unter Barbiturat-Monotherapie beobachtet werden (8/9/22/80/96/105/110/112).

Deshalb wird in dieser Arbeit die von Majewski et al. (67) vorgeschlagene Bezeichnung Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (im folgenden HB-E) verwendet.

## 2. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG

Bisher liegen nur wenige Arbeiten zur Häufigkeit der HB-E unter Nachkommen von Epileptikerinnen vor (25/34/45/68/69). Deshalb wurde in Düsseldorf eine weitere Untersuchungsreihe an Kindern epileptischer Mütter durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit setzt sich vor allem mit folgenden Fragen auseinander:

1. Gibt es eine spezielle Embryopathie mit akrofazialer Dysplasie bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter, wie häufig kommt sie vor und wodurch wird sie verursacht?

2. Zeigen Kinder epileptischer Mütter Auffälligkeiten in ihrer geistigen Entwicklung?

3. Welche Konsequenzen ergeben sich für die Behandlung schwangerer Anfallspatientinnen?

Durch die Analyse der erhobenen epikritischen Daten bezüglich Anfallsleiden, Medikamenteneinnahme und Schwangerschaftsverlauf soll zur Klärung der Ätiologie und Pathogenese der HB-E bei Kindern epilepsiekranker Mütter beigetragen werden.

Die Vorarbeiten, die Anamneseerhebung bei den Müttern und die Untersuchung der Kinder wurden gemeinsam mit J. Gill durchgeführt. In seiner Dissertationsschrift befaßt er sich mit unspezifischen Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie.

## 3. LITERATURÜBERSICHT

### 3.1. Hauptsymptome der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Seit etwa drei Jahrzehnten ist bekannt, daß kongenitale Fehlbildungen bei den Nachkommen epileptischer Frauen 2-3 mal häufiger sind als in der Normalbevölkerung (3/11/32/53/55/58/65/73/89/113/116/117/123).

Es wurden vor allem Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und Herzfehler beobachtet, außerdem traten Mikrozephalie, Hüftdyplasie, Klumpfuß und Hernien bei diesen Kindern häufiger auf als bei Kontrollen. Neben diesen Untersuchungen über gröbere Fehlbildungen bei Kindern epileptischer Mütter erschienen seit 1968 zunehmend Arbeiten über kleinere Anomalien des Skeletts, des Schädels und des Gesichtes. Meadow (73) erkannte als erster einen groben Gesichtsausdruck bei einigen Kindern behandelter Epileptikerinnen. Diese Kinder hatten eine breite Nasenwurzel, weit auseinanderstehende Augen, dysplastische Ohrmuscheln, einen kurzen Hals und einen tiefen Haaransatz.

Loughnan et al. beobachteten (64) das Auftreten von Hypoplasien der terminalen Phalangen und Nägel bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter. Diese Beobachtungen wurden von mehreren Autoren bestätigt (6/7/31/32/50).

Hill et al. (50) verzeichneten im Rahmen einer prospektiven Studie ein weiteres Spektrum an kleinen Anomalien und Entwicklungsverzögerungen bei 28 Kindern von behandelten Epileptikerinnen.

Hanson und Smith (44) erkannten in den beschriebenen Anomalien als erste ein den Hydantoinen zuzuschreibendes Dysplasie-Muster, dem sie den Namen "Fetales Hydantoin - Syndrom" gaben. Die Hauptsymptome bei den von ihnen untersuchten fünf Kindern behandelter Epileptikerinnen waren:

Motorische und geistige Retardierung, Mikrozephalie, prä- und postnatales Wachstumsdefizit, kurze Nase mit nach vorne weisenden Narinen, niederer Nasenrücken, Hypertelorismus, Epikanthus, Ptosis der Augenlider und Strabismus, tiefsitzende, abnorm konfigurierte Ohren, großer Mund mit prominenten Lippen, Hypoplasie der distalen Phalangen und Nägel von Fingern und Zehen, abnorme Handlinienmuster, kurzer Nacken, tiefe Haaransatzlinie.

Vier von fünf dieser Kinder zeigten eine verzögerte motorische und geistige Entwicklung, wobei nur bei zwei Kindern grobe Fehlbildungen i.e. Gaumenspalte und Inguinalhernie festgestellt wurden. In einer prospektiven Studie an 35 Kindern von 23 Epileptikerinnen beobachteten Hanson et a. 1976 Merkmale des "Fetalen Hydantoin - Syndroms" bei 4 Kindern (=11 %). In einer weiteren kontrollierten Studie an 104 Kindern von mit Hydantoin behandelten Müttern fanden Hanson et al. (45) das Syndrom in 11%.

Neun von elf dieser Patienten wiesen eine Mikrozephalie auf. Neun von zehn hatten eine geistige Entwicklungsstörung mit einem IQ von 31-84, ein Kind hatte einen Herzfehler.

Nach diesen Berichten verzeichneten immer mehr Autoren das gleiche Dysmorphiemuster bei Kindern epileptischer Frauen, die mit Antikonvulsiva behandelt worden waren. Vor allem in jüngster Zeit wurden Kernsymptome des Syndroms, nämlich akrofaziale Dysmorphie, prä- und postnatales Wachstumsdefizit sowie reduzierte geistige Fähigkeiten und Hypoplasie der terminalen Phalangen bzw. Fuß- und Fingernägel hervorgehoben (56/57/68/106).

Einige Autoren weisen in diesem Zusammenhang auf eine erhöhte Inzidenz an Neuroblastom in Kombination mit dem "Fetalen Hydantoin - Syndrom" hin (1/92/115). Tunnessen (122) erwähnt die Kombination von Glaukom und "Fetalem Hydantoin - Syndrom".

Bethenod und Frederich (9) verzeichneten erstmals ähnliche akrofaziale Dysmorphien bei Kindern, deren Mütter Barbiturate oder Primidon während der Schwangerschaft erhalten hatten. Es soll betont werden, daß diese Dysmorphien auch bei drei Kindern nichtepileptischer Mütter unter Barbiturat-Therapie auftraten.

Wiederum gab es eine Reihe von Autoren,die nach diesem Bericht gleichlautende Beobachtungen publizierten (8/9/22/80/96/105/110/112).

Aus diesem Grund schlugen Majewski et al. (67) die Bezeichnung Hydantoin Barbiturat-Embryopathie (HB-E) vor. Dieser Begriff wird auch in dieser Arbeit verwendet. Bisher wurde die HB-E nach Monotherapie mit Hydantoinen, Barbituraten und Primidon beobachtet, jedoch nicht nach Monotherapie mit anderen Antikonvulsivaklassen.

Eine spezifische,durch Antikonvulsiva hervorgerufene Embryopathie wird jedoch auch angezweifelt (24/113/114), im deutschsprachigen Raum vor allem durch Janz (55).

### 3.2. Studien zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Die zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz angeborener Fehlbildungen in der Nachkommenschaft von Frauen mit Krampfleiden ist schon seit längerem bekannt und durch zahlreiche Studien belegt.

Es ist jedoch schwieriger, die Häufigkeit des Auftretens der HB-E chronologisch in der Literatur zu erfassen. Nach Leiber (62) kann das klinische Bild der HB-E als komplexes multiples Dysmorphie-Syndrom angesehen werden. Bei den verschiedenen Autoren variiert das Erkennen des speziellen Dysmorphiemusters oder Teilen davon stark. Deshalb erfolgt hier eine Zusammenstellung der bis dato verfügbaren Angaben in der Literatur. Die Untersuchungen selbst unterscheiden sich beträchtlich, je nachdem ob Kontrollgruppen gebildet, die betroffenen Kinder persönlich gesehen, die Studien prospektiv oder retrospektiv angelegt wurden. Die statistische Auswertung all dieser Studien unterliegt dem Problem der kleinen Fallzahl. Meyer (76) hat berechnet, daß es für die Überprüfung einer kausalen Beziehung zwischen einer Behandlung mit Antiepileptika und erhöhter Mißbildungsrate des Ausgangs von 1800 Schwangerschaften bedarf. Die Häufigkeitsangaben bei den verschiedenen Autoren können aus gegebenen Gründen nicht einfach gemittelt, sonderns allenfalls als Übersicht benutzt werden.

1968: Meadow (73) bemerkt als erster "ungewöhnliche Gesichter" bei 6 Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter.

1970: In einer Fragebogenaktion erfaßt Meadow (74) 32 Kinder antiepileptisch behandelter Frauen. 11/32 (=34%) dieser Kinder haben faziale Dysmorphien.

Neuhäuser et al. (87) beobachten Mißbildungen bei zwei Kindern von in der Schwangerschaft mit Antikonvulsiva behandelten Müttern. Bei einem Kind fallen Hypoplasien der Finger- und Zehennägel auf.

1973: Loughan et al. (64) untersuchen 7 Kinder von epileptischen Müttern, die mit Phenytoin behandelt wurden. Sie schlagen vor Skelettveränderungen als "Marker" zu benutzen, um so nach anderen, ernsteren Mißbildungen zu fahnden.



UNIV. LEIDEN RBL

1974: Barr et al. (6) berichten über drei Fälle, die Kinder wurden persönlich untersucht.

Hill et al. (50) führen eine prospektive Studie an 28 Kindern von behandelten Epileptikerinnen durch. In dieser Studie existiert eine Kontrollgruppe von 165 Kindern. Mindestens 5/28 (=18%) der Kinder der Zielgruppe können der HB-E zugerechnet werden. Die Autoren empfehlen, die distalen Nagelhypoplasien als "Marker" zu benutzen, um nach weiteren Mißbildungen zu fahnden.

1975: Béthenod und Frédérich (9) untersuchen in einer retrospektiven Studie 30 Kinder antiepileptisch behandelter Mütter und sehen bei 23/30 Kindern (=77%) Anzeichen der HB-E. Eine Anzahl dieser Kinder wurde in utero Barbituraten oder Primidon ausgesetzt. Die Autoren bemerken die Embryopathie auch bei 3 Kindern nichtepileptischer Mütter unter Barbiturat-Therapie.

Hanson et al. (44) sehen bei 5 Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter ein spezifisches Anomalien-Muster, dem sie den Namen "Fetales Hydantoin-Syndrom" geben.

Ptacek (96) verweist auf einen HB-E Fall unter Phenobarbital-Monotherapie. Das Kind hat eine spastische Diplegie.

1976: Goodman et al. (41) schildern das Auftreten von HB-E bei vier Kindern einer antiepileptisch behandelten Mutter. Die Autoren wurden durch die "Marker" Phalangenhypoplasie und faziale Dysmorphie aufmerksam.

In einer prospektiven Studie finden Hanson et al. (45) bei 4/35 (=11%) Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter die HB-E. In einer anderen kontrollierten Studie sehen die Autoren bei 11/104 (=11%) Kindern die HB-E. 6/11 dieser HB-E Kinder weisen reduzierte geistige bzw. intellektuelle Fähigkeiten auf.

Seip (112) berichtet über 2 Fälle von HB-E, wobei die Kinder intrauterin Barbiturat/Primidon ausgesetzt waren.

Sherman und Roizen (115) stellen ein Kind einer behandelten Epileptikerin vor, das die Kombination von HB-E und Neuroblastom aufweist.

Waziri (124) stellt 4 Kinder einer antikonvulsiv behandelten Frau vor. Das Dysmorphiemuster der HB-E läßt sich hier in unterschiedlicher Ausprägung beobachten.

1977: Pinto et al. (94) sehen ein stark ausgeprägtes Bild der HB-E bei 2 Kindern einer antikonvulsiv behandelten Mutter. Die Autoren verweisen auf eine mögliche Verwechslung der HB-E mit dem Noonan- bzw. Aaarskog-Syndrom. Sie betonen, daß es anscheinend zwei Grundtypen der Reaktion des menschlichen Embryos auf Phenytoin gibt.

1978: Bustamente und Stumpf (16) finden in einem "einzigartigen Experiment der Natur" bei Drillingen einer antikonvulsiv behandelten Mutter unterschiedliche Ausprägungen der HB-E. Sie schließen auf eine unterschiedliche genetische Prädisposition des Embryo und Feten.

In einer durch Deblay (22) ausgeführten prospektiven Studie zeigen 15/85 (=18%) Kinder behandelter Epileptikerinnen die Zeichen der HB-E.

Dieterich et al. (25) untersuchen 35 Kinder antikonvulsiv behandelter Frauen und finden die HB-E in 11/35 (=31%) Fällen.

Zwei Kinder einer mit hohen Dosen Hydantoin behandelten Epileptikerin weisen nach Elefant (28) die HB-E auf.

Majewski et al. (67) schlagen den Terminus Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (HB-E) vor, sie beobachten 5 Kinder mit HB-E.

Yang (126) berichtet über ein Kind mit HB-E. Bei diesem geistig retardierten Kind waren die Nägeldefekte an den ulnaren Fingern stärker ausgeprägt.

1979: Berkowitz (8) publiziert einen Fall mit HB-E unter Phenobarbital Monotherapie.

Rudd und Freedom (110) beobachten 1 Kind einer Mutter unter Primidon-Monotherapie, das die Zeichen der HB-E aufweist. Die Autoren mutmaßen, daß in einem genetisch prädisponierten Embryo das Antikonvulsivum als ein "Trigger" für eine Mißbildung wirkt.

Schinzel (5) gibt zwei Fallschilderungen von Kindern mit HB-E wieder.

Wood und Yang (125) stellen drei Fälle mit HB-E vor.

1980: Allen et al. (1) führen eine Kombination von HB-E, Neuroblastom und neonataler Hämorrhagie an.

Bei Bossi et al. (14) weisen in einer prospektiven Studie 2/31 (=7%) Kindern Symptome der HB-E auf. Die Autoren merken an, daß wegen der hämodynamischen Veränderungen in der Schwangerschaft eine höhere Dosis an Antikonvulsiva benötigt wird.

In einer Studie von Dieterich et al. (27) , die sowohl an Kindern epileptischer Mütter als auch epileptischer Väter durchgeführt wurde, weisen 9/37 (=24%) Kinder behandelter Mütter Symptome der HB-E auf. In der Väter - Gruppe gibt es kein Kind mit HB-E.

In einer gemischten prospektiven und retrospektiven Studie finden Nakane et al. (82) bei 3/478 (=0,6%) Kindern behandelter Epileptikerinnen Anzeichen der HB-E. Besonders gefährlich erscheint den Autoren eine Kombination von drei und mehr Antikonvulsiva und eine tägliche Dosis oberhalb eines bestimmten Grenzwertes.

1981: Clay (18) beobachtet einen dysmorphen Säugling nach Valproinat-Monoeinnahme einer Mutter mit Neurofibromatose und Epilepsie.

Majewski et al (68) führen in einer retrospektiven Studie an 194 Kindern epileptischer Mütter (und Väter) 10 Fälle (=7%) von HB-E in der Mütter-Zielgruppe an. Die 71 Kinder der antiepileptisch behandelten Väter weisen keine Anzeichen der HB-E auf.

Myhre et al. (80) verweisen auf 2 Fälle mit HB-E unter Primidon/Phenobarbital-Therapie.

Nau et al. (84) berichten über einen Fall mit HB-E in einer Studie an 12 Kindern antiepileptisch behandelter Frauen.

Bei Rating et al. (108) haben in einer prospektiven kontrollierten Studie 33/46 (=72%!) Kinder behandelter Epileptikerinnen die typische Fazies der HB-E. Die Autoren betonen die Wichtigkeit der kleinen Anomalien als Marker, stellen eine Korrelation zwischen den kleinen Anomalien und intrauteriner Wachstumsverzögerung her und empfehlen, wenn möglich, die Monomedikation als antikonvulsive Einstellung.

1982: In einer retrospektiven Studie an 83 Kindern antikonvulsiv behandelter Frauen finden Giraud et al. (39) in 4/83 (= 5%) Fällen Anzeichen der HB-E.

Phelan et al. (93) untersuchen zweieiige heteropaternale Zwillinge einer antikonvulsiv behandelten Mutter. Beide weisen die HB-E in unterschiedlicher Ausprägung auf. Die Autoren postulieren eine genetische Sensitivität des Fetus in Bezug auf Antikonvulsiva.

4/14 (=20%) Kindern antikonvulsiv behandelter Epileptikerinnen weisen in einer prospektiven Studie von Rating et al. (105) Zeichen der HB-E auf.

1983: Koch et al. (57) beobachten in der bereits teilweise von Rating et al. mitgeteilten prospektiven Studie bei 18/70 (=26%) Kindern Symptome der HB-E. Bei einem Kind mit Nagelhypoplasie wurde die Mutter mit Valproinat-Monomedikation während der Schwangerschaft behandelt. In der Gruppe der 19 Kinder antiepileptisch behandelter Väter finden sich keine Anzeichen der HB-E. Die Autoren merken an, daß kleine Anomalien an und für sich unbedeutend sind, aber auf eine Störung der pränatalen Morphogenese hinweisen.

## 3.3. Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva beim Menschen

Eine kritische Analyse der bis dato verfügbaren Literatur ergibt, daß bei den Nachkommen epileptischer Eltern zwischen großen Fehlbildungen und dem offenbar spezifischen Dysmorphiemuster kleiner Mißbildungen unterschieden werden muß.

Es wird inzwischen nicht mehr bezweifelt, daß große Mißbildungen bei den Kindern epileptischer Mütter und Väter häufiger als bei den entsprechenden Kontrollgruppen vorkommen, wahrscheinlich sind sie auch gehäuft unter den Nachkommen von epilepsiekranken Vätern (3/4/57/68/113).

Darüberhinaus konnte sowohl in prospektiven wie auch retrospektiven Studien gezeigt werden, daß Kinder von behandelten epileptischen Müttern häufiger Fehlbildungen aufweisen als Kinder unbehandelter Epileptikerinnen (57/81/82/113).

Da die Mißbildungsraten bei den Kindern unbehandelter und behandelter epileptischer Väter in etwa gleich sind (3/4/26/27/68), können mutagene Effekte von Antikonvulsiva mit einiger Sicherheit ausgeschlossen werden.

Trotz umfangreicher Literatur ist immer noch nicht klar, ob das teratogene Risiko hauptsächlich der medikamentösen Behandlung, der Epilepsie selber oder einer Kombination beider Faktoren zuzuschreiben ist.

Da es in den Mißbildungsraten keine großen Unterschiede zwischen den Kindern epileptischer Väter und unbehandelter epileptischer Mütter gibt, können multifaktorielle genetische Einflüsse vermutet werden (4/27/68).
Diese Hypothese wird durch die Beobachtung von Majewski et al.(68) unterstützt, daß große Mißbildungen etwas häufiger bei den Kindern von Eltern mit primär generalisierter Epilepsie vorkommen, als bei der Nachkommenschaft von Eltern, die an einer Form von Partial-Epilepsie leiden.

Bei der Bewertung der vorhandenen Daten muß jedoch die Art und Häufigkeit der epileptischen Anfälle, die Ursache und Dauer der Erkrankung, das Alter bei Krankheitsausbruch sowie das Alter der Mutter bei der Geburt berücksichtigt werden.

Die Frage nach dem Einfluß von Anfällen während der Schwangerschaft wird kontrovers beurteilt. Einige Autoren verzeichnen eine erhöhte Inzidenz von großen Mißbildungen bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter mit Anfällen während der Schwangerschaft, im Vergleich zu behandelten Epileptikerinnen ohne Anfälle (34/74/95).

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und Herzfehler gehören zu den häufigsten Mißbildungen, die bei der Nachkommenschaft epileptischer Eltern beobachtet werden. Auch hier kann nicht eindeutig auf Antikonvulsiva als Ursache dieser Mißbildungen geschlossen werden. Einige Autoren postulieren einen genetischen Zusammenhang zwischen LKG und Epilepsie (31/35/36).

Bemerkenswert ist die erhöhte Inzidenz von Inguinalhernien, Hypospadien und intestinalen Stenosen bzw. Atresien bei Kindern behandelter epileptischer Mütter. Bisher gibt es keine Erklärung für dieses Phänomen.

Ob Anfälle während der Schwangerschaft via mütterlicher und kindlicher Hypoxie bei den Nachkommen epileptischer Mütter Zerebralschäden hervorrufen können ist nicht endgültig geklärt. Einige Autoren nehmen diese Hypothese an (38a/68/69).

Weiterhin wird die Möglichkeit einer Korrelation zwischen erhöhter Inzidenz an Mißbildungen und dem Serumspiegel von Antikonvulsiva diskutiert. Die Daten dazu sind jedoch widersprüchlich.

Während in einigen Studien kein Zusammenhang gefunden werden konnte (15/57/78), fanden Dansky et al. (21) für Phenytoin eine signifikante Korrelation zwischen dem mütterlichen Plasmaspiegel und dem Risiko von Mißbildungen bei der Nachkommenschaft.

Seit sich die Aufmerksamkeit verschiedener Untersucher auch auf kleinere Anomalien erstreckte, konnte ein spezielles Embryopathie-Muster entwickelt werden. Dies umfaßt insbesondere die Kernsymptome einer akrofazialen Dysmorphie, prä- und postnatales Wachstumsdefizit, reduzierte geistige Fähigkeiten und Hypoplasien der terminalen Phalangen - bzw. Fuß- und Fingernägel . Einige Autoren vermuten, daß es einen spezifischen teratogen Effekt von Antikovulsiva insbesondere von Hydantoinen und Barbituraten / Primidon gibt (9/19/22/28/39/41/45/68).

Für die Annahme einer Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie spricht die Tatsache, daß bisher das Syndrom weder bei den Kindern unbehandelter epileptischer Mütter noch bei der Nachkommenschaft epileptischer Väter beobachtet wurde. Die beschriebene Embryopathie wurde sowohl bei Hydantoin-Monotherapie (6/28/45/46/64/68), als auch bei Barbiturat/Primidon-Monotherapie (8/9/68/80/110/112) beobachtet.

Fedrick (32) vermutet eine leichte Steigerung des teratogenen Potentials von Hydantoin durch Kombination mit Barbiturat/Primidon.

Die Existenz einer spezifischen, durch Antikonvulsiva hervorgerufenen Embryopathie wird jedoch auch angezweifelt (24/55/113). Zum Teil achteten die Kritiker jedoch nicht auf ein spezielles Dysmorphiemuster kleiner Fehlbildungen.

Insbesondere Janz (53/54/55/56) wirft die Frage auf, ob eine Medikamentenspezifität überhaupt eruierbar sei. Die meisten der von ihm angeführten Untersuchungen beziehen sich jedoch nicht auf die Gesamtheit des Syndroms sondern auf einzelne Mißbildungen. In anderen Studien liegen keine Monotherapie-Bedingungen vor, wohl aber eine Ko-Medikation von Phenytoin und/oder Barbiturat/ Primidon.

Alle Autoren sind sich darin einig, daß es weiterer möglichst prospektiver und kontrollierter Untersuchungen bedarf, um den Themenkomplex weiter abzuklären. Insbesondere epileptologische, obstetrische und soziologische Kofaktoren müssen intensiver erforscht werden. Zur Teratogenität anderer als der bisher genannten antikonvulsiven Substanzen gibt es einige, noch nicht abschließend beurteilbare Untersuchungen:
Hiilesmaa et al. (51) beobachteten schmale Kopfumfänge bei Kindern, die in utero Carbamazepin ausgesetzt waren. Nach Angaben der Autoren sind die Fallzahlen jedoch viel zu klein, um Schlüsse über die Teratogenität zu ziehen. Hiilesmaa et al. weisen darauf hin, daß es keine enge Korrelation zwischen Kopfumfang und Intelligenz in der Normalbevölkerung gibt. Dennoch könnte die angeführte Kopfumfang-Reduzierung ein Effekt des Antikonvulsivums auf das fetale Gehirn sein und sollte von den genetisch determinierten kleinen Kopfumfängen unterschieden werden (43).
Eine Anzahl kongenitaler Mißbildungen wurde bei Kindern beschrieben, die in utero Valproinat ausgesetzt waren (12/17/18/20/23/40/52/109). Natriumvalproinat ist mit mehreren fatalen Fällen von Leber- und Pankreaserkrankungen bei Kindern epileptischer Mütter assoziiert worden.

Aufgrund einer Analyse internationaler Daten weist Bjerkedahl (11) auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Valproinat und einer geringfügig erhöhten Rate von Spina bifida hin. Der Autor merkt an, daß die regionalen Daten zu unterschiedlich und die Fallzahlen noch zu klein sind, um die Hypothese zu beweisen.

### 3.4. Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva beim Tier

Verschiedene Tierstudien unter Phenytoingabe haben gezeigt, daß die Inzidenz an Mißbildungen je nach Methodik stark variiert (47/48/74/91/120). Die Häufigkeit der Mißbildungen schwankt je nach Tiergattung, Dosierung und Applikationsart. Die meisten Studien benutzten Intubationstechniken oder intraperitoneale Injektionen von Phenytoin. Andere wiederum zogen Fütterungstechniken vor, um so der klinischen Situation möglichst nahe zu kommen.

Bereits durch einmalige i.p. DPH-Injektionen wurden Ektrodaktylie, LKG-Spalten, Hydrocephalus internus, Hydronephrosen und Skelettdeformitäten bei Mäusen erzeugt (47).
Bei einer Untersuchung verschiedener DPH-Metaboliten erwies sich das nicht metabolisierte Diphenylhydantoin bei Mäusen als das aktive Teratogen (48).

Elshove et al. (30) fanden nach DPH-Applikation bei den Nachkommen von Mäusen gehäuft Gaumenspalten und mikroskopisch beobachtete Hämorrhagien im Gaumenbereich.
Mackler et al. (66) wiesen auf eine erhöhte Inzidenz von Skelettanomalien bei Ratten nach DPH- und Phenobarbital-Applikation hin. Dabei waren die Deformitäten am stärksten nach Phenobarbital-Gabe ausgeprägt.

Zur Zeit gibt es keine befriedigende Erklärung für das Auftreten von LKG-Spalten nach Phenytoin-Gabe. Genetische Prädisposition könnte ein Faktor sein, da bestimmte Mäusestämme und -Famlien eindeutig vulnerabler sind als andere (35).

Mehreren Untersuchern zufolge weist DPH höhere Fehlbildungsraten auf als Phenobarbital (30/71/72). Sullivan et al. (120) versuchten eine Gradeinteilung der teratogenen Potenz verschiedener Antikonvulsiva bei Mäusen:

Die höchste Fehlbildungsinzidenz wies DPH auf; im Vergleich zu Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin ergab sich eine vierfache, im Vergleich zu den Kontrollen eine sechzehnfache Steigerung.
Starreveld und Zimmermann (118) fanden nach Primidon-, Ethosuximid- und Clonazepam-Applikation erhöhte Mißbildungsraten bei der Nachkommenschaft von Mäusen.

Verschiedene Studien postulieren eine geringere teratogene Potenz von Carbamazepin und Phenobarbital im Vergleich zu Phenytoin. Die vorliegenden Daten sind jedoch nicht eindeutig (10/37/120).

In den meisten Studien wurden die Plasmaspiegel nicht kontrolliert, weiterhin variierten die Applikationsarten stark. Im allgemeinen scheint jedoch Carbamazepin weniger Defekte als Phenytoin zu induzieren.

Valproinat ist bisher noch nicht intensiv untersucht worden. Die uns vorliegende Studie zeigte nach hoher Valproinat-Dosierung in 31% eine Resorption der Feten, in ca. 6% der Nachkommenschaft von Mäusen Exenzephalus und in 2% der Fälle Gliedmaßendefekte (119).

In einer anderen Studie wurde ein neues Modell der Embryotoxizität-Testung angewandt (83). Mit Hilfe osmotischer Mini-Pumpen wurde Valproinat konstant in einer dem Menschen äquivalenten therapeutischen Medikamenten- und Metaboliten-Konzentration verabreicht. Die Unterschiede zur herkömmlichen hohen Dosierung von Valproinat waren erheblich. Jedoch bewirkten selbst die therapeutischen Medikamentenspiegel signifikante intrauterine Wachstumsverzögerungen und erhöhte Resorptionsraten bei der Nachkommenschaft von Mäusen. Exenzephalus wurde jedoch nicht beobachtet.

Ein Vergleich der teratogenen Effekte der verschiedenen Antikonvulsiva scheint auf die führende Rolle von Phenytoin hinzuweisen. Über die weitere Rangfolge bestehen jedoch unterschiedliche Aufassungen. Einige Autoren betonen die Teratogenität von Barbituraten andere wiederum die von Carbamazepin.
Einige experimentelle Daten deuten darauf hin, daß die meisten Antikonvulsiva potentielle Teratogene darstellen. Zahlreiche andere Medikationen (die wahrscheinlich beim Menschen kaum teratogen sind) wie Cholesterol und Corticosteroide sind jedoch auch mit der Induktion von Spaltenbildung assoziiert worden.

Die meisten Untersuchungen benutzten hohe Dosierungen von Antikonvulsiva, die ein Zehnfaches und mehr der menschlichen Dosen darstellten. Nau et al. (83) weisen darauf hin, daß die renalen Eliminationsraten von Mensch und Tier kaum verglichen werden können. Ähnliches trifft auf Halbwertzeiten, biologische Verfügbarkeit und unterschiedliche therapeutische Systeme zu. Ob sich die Hypothese von Nau et al. bewahrheitet, daß zahlreiche Tierstudien im Sinne einer veränderten Embryotoxizitäts-Prüfung wiederholt werden sollten, müssen künftige Studien zeigen.

## 4. EIGENE UNTERSUCHUNG

### 4.1. Patientenkollektiv und Methode

Aus dem stationären und ambulanten Archiv der NEUROLOGISCHEN KLINIK DER MEDIZINISCHEN EINRICHTUNGEN DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF wurden diejenigen Anfallspatientinnen ermittelt, in deren Krankenblatt eine Schwangerschaft erwähnt wurde oder die auf Grund des Alters der Patienten zumindest vermutet werden konnte. Mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. RABE, dem ehemaligen Oberarzt der Neurologischen Klinik (jetzt: Leitender Arzt der Neurologischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Krefeld) wurden nach Abschluß der Datenerhebung insgesamt 429 Frauen angeschrieben.
Unter Erläuterung der Gründe wurden diese Frauen gebeten, zusammen mit ihren Kindern zu einer ambulanten Kontrolluntersuchung in dem INSTITUT FÜR HUMANGENETIK UND ANTHROPOLOGIE DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF zu erscheinen.

Der Einladung folgten 54 der 429 angeschriebenen Frauen (=13%) mit zusammen 83 Kindern.
Diejenigen Frauen, die nicht zur Untersuchung kamen, waren z.T. kinderlos oder hatten Kinder vor Ausbruch der Epilepsie geboren. Trotz Einschaltung der Einwohnermeldeämter waren die Adressen vieler Frauen nicht zu ermitteln. Eine große Anzahl der angeschriebenen Patientinnen war aus nicht zu ermittelnden Gründen zu einer Zusammenarbeit nicht bereit.

Bei allen kooperationsbereiten Müttern wurde mit Hilfe eines standardisierten Interviews eine Eigenanamnese in Bezug auf Anfallsleiden und Medikation erhoben. Bei jedem Kind wurden Daten zur Schwangerschaft, Geburt und Postnatalzeit, sowie zur körperlichen und geistigen Entwicklung eruiert. Die Angaben der Mütter wurden durch Einsicht der Krankenakten, der zum Teil mitgebrachten Anfallskalender, der Mütterpässe, früherer Arztberichte und Ergebnisse schulpsychologischer Untersuchungen ergänzt.

Die Kinder wurden gemeinsam von Herrn Prof. Dr. med. Frank MAJEWSKI und den beiden Medizinstudenten Bernd RICHTER und Joachim GILL untersucht. Dabei wurde nach der Einfach-Blind-Methode vorgegangen, d.h. Herrn Prof. MAJEWSKI war vorher nicht bekannt, ob die Mütter antikonvulsiv behandelt und welche Substanzklasse mediziert worden war.

Der Untersuchungsgang selbst richtete sich unter Berücksichtigung der Merkmale der HB-E nach einem vorher erstellten Schema. Er umfaßte eine vollständige körperliche sowie eine orientierende neurologische Untersuchung der Kinder. Zur Ermittlung etwaiger Zusammenhänge zwischen kindlichen und mütterlichen Körpermaßen wurden Kopfumfang, Größe und Gewicht der Mutter und falls möglich des Vaters gemessen. Weiterhin wurden Daten zur Erfassung des sozialen Status erhoben.

Die Bestimmung der Perzentilen von Länge, Gewicht und Kopfumfang erfolgte nach den Normdaten von Kunze und Murken (60), Nickl (88) und Nellhaus (85). Innerer und äußerer Augenwinkelabstand wurden mit den Normwerten von Feingold und Bossert (33) verglichen.

Dieser Arbeit liegen die Untersuchungen von 83 Kindern von 54 Epileptikerinnen zugrunde. Bei 28 Kindern erhielt die Mutter keine Medikation im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Diese Gruppe wurde zugleich als Kontrollgruppe gewertet.

34 Kinder wurden von Müttern unter Mono-Medikation geboren, während 21 Kinder in utero einer Multi-Medikation ausgesetzt waren.
Bei 52 Kindern litt die Mutter an einer primär generalisierten Epilepsie, bei 31 Kindern an einer Partial-Epilepsie.

Die Befunde an unseren Patienten wurden folgenden Diagnoseklassen zugeordnet:

1) U = Unauffällig
2) A = Auffällig (kleinere Anomalien ohne Behandlungsbedürftigkeit)
3) F = gröbere Einzelfehlbildungen mit Behandlungsbedürftigkeit wie z.B. LKG-Spalten
4) G = geschädigt (grobe neurologische Störungen und/oder ausgeprägte intellektuelle Leistungsverminderung)
5) E = HB-E

Die ersten vier Diagnoseklassen werden in der Dissertation von Herrn Joachim GILL vorgestellt. Sämtliche Diagnosezuordnungen (bei Kindern und Müttern) erfolgten nur ein Mal.

## 4.2. Kasuistik

Durch die Untersuchung in Düsseldorf konnte die Existenz einer HB-E bei Kindern von während der Schwangerschaft antikonvulsiv behandelten Müttern bestätigt werden. Wir fanden bei 5 Kindern von 4 Müttern die für die HB-E charakteristische akrale und kraniofaziale Dysmorphie.

In unserer Untersuchungsreihe wurde jedoch nur eine schwach bis mäßig stark ausgeprägte Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie gefunden. Die 5 Kinder und die Daten ihrer Mütter sollen im folgenden kurz dargestellt werden:

### 1. Ulrike D. (geb. 31.10.1979)

Erstes Kind einer epileptischen Mutter, welches durch Sectio geboren wurde. Die 21-jährige Anfallspatientin erlitt mit 9 Jahren eine Gehirnerschütterung, der erste Anfall trat kurz nach diesem Unfall auf. Bis zum 16. Lebensjahr 2-3 mal im Monat große Anfälle, Absencen vom 11.-17. Lebensjahr. Zwei Geschwister von Frau D. sind gesund. Frau D. hat eine etwas grobe Fazies, ist 154 cm groß und 59 kg schwer.

Medikation während der Schwangerschaft:

Täglich Primidon 375 mg, Carbamazepin 1000 mg, Sultiam 500 mg und 3 Tabletten Valmane ( = Didrovaltrat / Anwendung als Sedativum). Umstellung in den letzten 4 SSW: Täglich Primidon 875 mg, Carbamazepin 1200 mg und 3 Tabletten Valmane. Daraufhin sistierten die Anfälle.

Schwangerschaftsverlauf:

Im ersten Trimenon 8 große nächtliche Anfälle, die Sequenz nahm im Verlaufe der Schwangerschaft zu, weshalb die Patientin in der Frauenklinik der Universität Düsseldorf stationär aufgenommen wurde. Die Geburt erfolgte zum errechneten Termin durch Sectio.

Maße bei der Geburt:

Länge 48 cm (10. Perzentile), Gewicht 2990 g (10. Perzentile), Kopfumfang 33,5 cm (15. Perzentile).

UNTERSUCHUNG

Im Alter von 1 Tag:

Eutroph, große Fontanelle 3x3 cm, etwas flaches Hinterhaupt, kleine tiefsitzende Ohren, stark eingesunkene verbreiterte Nasenwurzel; vergröberte Gesichtszüge, Philtrum normal, keine Retrogenie, etwas volle Lippen. Gaumen unauffällig. Herztöne rein, Aktion regelmäßig. Keine Leber- und Milzvergrößerung. Genitale weiblich, äußerlich unauffällig. Geringfügige Nagelhypoplasie aller Fingernägel, deutlicher ausgeprägt auch Hypoplasie der Zehennägel.

Im Alter von 3 Monaten:

Länge 57 cm, Gewicht 5650 g (altersentsprechend), Kopfumfang 38 cm (etwa 25. Perzentile), große Fontanelle 2x3 cm im Hautniveau.

Schmale Stirn, angedeutet mongoloide Lidachsen (wie die Mutter), etwas enge Lidspalten, Abstand der medialen Canthi 21,der lateralen Canthi 65 mm, Corneae unauffällig. Eingezogene Nasenwurzel. Die Lippen jetzt nicht mehr voll und wulstig wirkend, keine Retrogenie. Gaumen unauffällig. Gelegentlicher Strabismus convergens rechts. Normale Körperproportionen. Herztöne rein, Aktion regelmäßig. Keine Leber- und Milzvergrößerung. Genitale weiblich, äußerlich unauffällig. Arme und Hände unauffällig. Die Füße stehen redressierbar in Spitzfußstellung, mäßige Hypoplasie aller Zehennägel. Deutliche Fußrücken-Ödeme beiderseits. Neurologische Auffälligkeiten: Hypertonie der Arme und deutlicher ausgeprägt der Beine, etwas linksbetont. Spitzfußstellung der Füße, gelegentlicher Tremor der Hände.

2. Peter H. (geb. 17.10.1975)

Zweites Kind einer 33-jährigen Epileptikerin mit Grand-mal-Anfällen unbekannter Genese seit dem 12. Lebensjahr. Familienanamnese unauffällig. Die Mutter weist einen Hypertelorismus, eine eingesunkene Nasenwurzel und antevertierte Narinen auf.

Medikation während der Schwangerschaft:

Täglich Primidon 1500 mg.

Schwangerschaftsverlauf:

Im dritten Schwangerschaftsmonat ein Grand-mal.

Maße bei der Geburt:

Gewicht etwa 3000 g, Länge und Kopfumfang nicht sicher eruierbar.

Postnatale Entwickung: Freier Stand mit 10 Monaten, freies Laufen mit 17 Monaten, Sprechen mit 14-15 Monaten, Trocken mit ca. 3 Jahren.

UNTERSUCHUNG

Befund im Alter von 5 1/2 Jahren:

Länge 106 cm (oberhalb der 3. Perzentile), Gewicht 15,5 kg (Gewichtsalter 3 1/2 Jahre), Kopfumfang 47,5 cm (unterhalb der 3. Perzentile), ausgeprägter Hypertelorismus, Abstand der medialen Canthi 30, der lateralen Canthi 98 mm, Corneadurchmesser 12 mm. Zustand nach operiertem Strabismus convergens, jetzt kein Strabismus mehr. Eingesunkene, breite Nasenwurzel. Buschige, vermehrt gewölbte Augenbrauen, angedeutete Synophris. Flaches Mittelgesicht, antevertierte Nasenlöcher, langes Philtrum, volle Lippen, Überbiß von 1 cm, jedoch keine Retrogenie. Zahnschmelzhypoplasie aller Zähne, welche jedoch regelmäßig stehen. Gaumen o.B., Ohren unauffällig. Hängende Schultern, wenig subcutanes Fettpolster. 2 Grad lautes, nicht lageabhängiges Systolikum. Leber und Milz nicht vergrößert. Genitale männlich, Descensus +/+. Extremitäten unauffällig, insbesondere keine Nagelhypoplasien, keine Brachydaktylie. Senkfüße bds. Neurologisch keine Auffälligkeiten.

Anmerkung:

Das erste Kind der Kläre H. mit dem Namen Manuela, geb. 24.04.1972 verstarb 1 1/2 Monate nach der Geburt. Während der Schwangerschaft hatte die Mutter 2000 mg Primidon genommen und einen großen Anfall im 3. Schwangerschaftsmonat erlitten. Spontangeburt in der 40. SSW. Geburtslänge 49 cm ( 20. Perzentile), Gewicht 2520 Gramm (3 Perzentile), Kopfumfang 31,1 cm ( mikrozephal = 3. Perzentile). Apgar: 8/10.

Das Kind kam bald in einen Schock, bedingt durch eine intraabdominelle Blutung, es zeigte sich eine schwerste Gerinnungsstörung der Vitamin K-abhängigen Faktoren, welche alle massiv erniedrigt waren. Die Operation deckte einen Abriß der Vena gastrica praevia auf, welche ligiert wurde. Das Kind hatte eine auffällige Fazies mit eingesunkener Nasenwurzel, Hypertelorismus, breitem Mund und flachem Gesicht.

Die große Fontanelle war mit 3x6 cm sehr groß und weit in die Stirn reichend. Das Kind wurde zittrig und entwickelte eine Muskelhypertonie. Wegen des zunehmenden Kopfumfanges und des echoencephalographisch gestellten Verdachtes auf eine Seitenventrikelerweiterung wurde in Ketanest-Narkose ein PEG durchgeführt. Nach der 2. Injektion von Ketanest kam es zu einer Bradykardie und einem Herzstillstand, die Reanimation war erfolglos.

Die Sektion ergab u.a. erweiterte Seitenventrikel, eine Hypoplasie des Corpus callosum, eine Cystenbildung im Bereich des Velum pelucidum und eine praeductale Aortenstenose. Möglicherweise hat auch schon hier eine HB-Embryopathie vorgelegen (dieses Kind wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht berücksichtigt).

3. Tanja H. (geb. 06.08.1979)

Drittes Kind der zur Zeit der Geburt 35-jährigen Kläre H. und Schwester von Peter.

Medikation während der Schwangerschaft:

Täglich Primidon 1250 mg. In Mens VIII Einnahme von Lenotan zur Therapie der Emesis gravidarum.

Schwangerschaftsverlauf:

Im dritten Schwangerschaftsmonat eine Grand-mal. Die Geburt erfolgte eine Woche nach dem errechneten Termin spontan.

Maße bei der Geburt:

Länge 49 cm (20. Perzentile), Gewicht 2990 g (10. Perzentile), Kopfumfang 33 cm (10. Perzentile), Apgar 7/8/9.

Postnatale Entwicklung: Laufen mit 13 Monaten, erste Worte mit 12 Monaten, im Alter von 17 Monaten spricht Tanja nur Mama, Papa und Tata, sonst keine Worte.

UNTERSUCHUNG

Befund im Alter von 17 Monaten:

Länge 78,5 cm (entsprechend 15 Monate), Gewicht 8,7 kg (entsprechend 8. Monat), Kopfumfang 46,2 cm (etwa 25. Perzentile).

Flaches Mittelgesicht, ausgeprägter Hypertelorismus. Abstand der medialen Canthi 28, der lateralen Canthi 85 mm, Corneadurchmesser 11 mm. Angedeutete Ptosis, leichter Epikanthus. Flache, eingesunkene Nasenwurzel, flache Nasenspitze, volle Lippen, an der Unterlippe deutlicher ausgeprägt als an der Oberlippe. Kein Strabismus, keine Retrogenie, Philtrum o.B., breites Oberlippen-frenulum, welches ein Diastem zwischen den 1. Incisivi verursacht. Zähne im Unterkiefer etwas klein, jedoch regelmäßig stehend. Gaumen o.B., Ohren o.B., Handfurchen und Fingernägel o.B. Zwei Grad lautes funktionelles Systolikum. Keine Leber- und Milzvergrößerung. Genitale weiblich, äußerlich unauffällig. Flaches, kleines Steißbeingrübchen, keine Abspreizhemmung. Zehennägel der Kleinzehen hypoplastisch, übrige Zehennägel etwas dünn. Ausgeprägter Knick-Senkfuß, läuft watschelig, Muskeltonus unauffällig. Cafe-au-lait-Fleck am rechten Thorax, 1x5 cm messend.

4. Christine Sch. (geb. 14.05.1969)

Zweites Kind einer 24-jährigen Epileptikerin mit Grand-mal-Anfällen unbekannter Ätiologie seit dem 13. Lebensjahr. Familienanamnestisch litt die Mutter von Frau Heidemarie Sch. an Leukämie. Frau Sch. ist seit 1971 geschieden.

Meßparameter der Mutter: Länge 167,5 cm, Gewicht 114 kg, Kopfumfang 56,5 cm.

Medikation während der Schwangerschaft:

Phenobarbital, genaue Dosierung nicht eruierbar.

Schwangerschaftsverlauf:

Unauffällig, die Geburt erfolgte zum errechneten Termin spontan.

Maße bei der Geburt:

Gewicht 3520 g (etwa 20. Perzentile), Länge 53 cm (75. Perzentile), Kopfumfang ?

Postnatale Entwicklung: Freier Stand mit 14 Monaten, freies Sprechen mit ca. 18 Monaten, freies Laufen mit ca. 18 Monaten, Trocken mit 2 Jahren.

UNTERSUCHUNG

Befund im Alter von 10 Jahren:

Gewicht 60 kg (entsprechend 19 Jahre), Länge 146 cm (altersentsprechend), Kopfumfang 52,5 cm ( 50. Perzentile).

Verbreiterte und vergröberte Fazies, Abstand der medialen Canthi 29, der lateralen Canthi 99 mm, Corneadurchmesser 12 mm. Volle und wulstige Lippen. Leichte Progenie, Synophris, verbreiterter Nasenrücken, deutliche Nagelhypoplasie aller Finger. Adipositas per magna, inverse Mamillen. Generelle Brachydaktylie. Leistenbruch links mit 2 Jahren. Besuch einer Lernbehindertenschule.

Ergebnis der schulpsychologischen Untersuchung im Alter von 9 Jahren: Der Gesamt-IQ von Christine lag bei 83, wobei ein Unterschied zwischen dem Verbalteil mit 77 IQ-Punkten und dem Handlungsteil mit 94 IQ-Punkten auffiel.

5. Gregor W. (geb. 23.04.1966)

Erstes Kind einer 28-jährigen Anfallspatientin mit Residualepilepsie und großen generalisierten sowie psychomotorischen Anfällen mit Absencen seit dem 24. Lebensjahr. Familienanamnese unauffällig.

Meßparameter der Mutter: Gewicht 63,5 kg, Länge 158 cm, Kopfumfang 52,5 cm. Frau Wilma W. hat leicht mongoloide Lidachsen.

Medikation während der Schwangerschaft:

Phenytoin, genaue Dosierung nicht eruierbar, vermutlich 300 mg/die.

Schwangerschaftsverlauf:

Fast täglich Absencen. Geburt angeblich 1 Monat vor dem errechneten Termin spontan.

Maße bei der Geburt:

Gewicht 1800 g, Länge ?, Kopfumfang?

Postnatale Entwicklung: Freies Laufen 1 1/2 Jahre, Trocken mit 2 Jahren, andere Daten nicht erinnerlich.

UNTERSUCHUNG

Befund im Alter von 13 Jahren:

Gewicht 70 kg (entsprechend 19 Jahre), Länge 158 cm (altersentsprechend), Kopfumfang 55,5 cm (85. Perzentile).

Ausgeprägter Hypertelorismus, Abstand der medialen Canthi 40 mm, der lateralen Canthi 100 mm, Pupillenabstand 67 mm. Zahnschmelzdefekte, verbreiterter und eingesunkener Nasenrücken. Leicht mongoloide Lidachsen. Leichte Retrogenie. Marmorierung des Thorax. Respiratorische Arrhythmie. Descensus-Operation im Alter von 13 Jahren wegen Leistenhoden links. Schuhgröße 38.

Gregor besucht eine Sonderschule (dort Schwierigkeiten im Rechnen und Lesen).

## 4.3. Darstellung der Ergebnisse

Unserer Erfahrung nach läßt sich die HB-E wie folgt charakterisieren (die Hauptsymptome unserer 5 Patienten mit HB-E sind in einer Kurzübersicht in Tabelle 1 zusammengefasst):

TABELLE 1

Symptome der 5 Patienten mit Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

| Patient (Geschlecht/ Alter) | Wachstumsdefizit pränatal/postnatal | | Mikro-zephalie (≤3.Perz.) | Neurologische Auffälligkeiten | Geistige Retardier. | Typische Fazies | Nagel-hypoplasie | Sonstige Auffälligkeiten | tgl. Medikation der Mutter während der Schwangerschaft |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ulrike D. (♀, 3 Mon.) | (+) | ? | 0 | + | ? | + | + | gel. Strabismus convergens rechts | 375mg Primidon 1000mg Carbamazepin 500mg Sultiam |
| Peter H. (♂, 5 1/2 J.) | ? | + | + | 0 | 0 | + | 0 | Zustand nach op. Strabismus convergens | 1500mg Primidon |
| Tanja H. (♀, 17 Mon.) | (+) | + | 0 | 0 | ? | + | + | ausgeprägter Knick-Senkfuß | 1250mg Primidon |
| Christine Sch. (♀, 10 J.) | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | generelle Brachydaktylie, Leistenhernie li. mit 2 Jahren | ?mg Phenorbarbital |
| Gregor W. (♂, 13 J.) | + | 0 | 0 | 0 | (+) | + | 0 | leichte Retrogenie Descensus-Op. wegen Leistenhoden li. im Alter v. 13 J. | vermutlich 300mg Phenytoin |

1. Kraniofaziale Dysmorphie als Leitsymptom:

Typische, vergröberte Fazies mit Epikanthus, Hypertelorismus, tief eingesunkener verbreiterter Nasenwurzel, verkürztem Nasenrücken, nach vorne gerichtete Narinen und prominenten Lippen.

2. Nagelhypoplasien:

3 von 5 Patienten ließen diese Defekte bei unterschiedlichem Ausprägungsgrad erkennen.

3. Mikrozephalie:

Beobachteten wir in unserer Serie nur in einem Fall. In einem 2. Fall lag der Kopfumfang bei Geburt auf der 10. Perzentile.

4. Neurologische und geistige Schäden:

1 Säugling zeigte zum Untersuchungszeitpunkt eine zentrale Koordinationsstörung. 1 Kind war mit einem IQ von 83 eindeutig, ein anderes mäßiggradig geistig gestört.

5. Prä- und postnatales Wachstumsdefizit:

2 von 5 Kindern unserer Reihe zeigten ein postnatales, eines ein pränatales Wachstumsdefizit.

### 4.3.1. Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

In unserer Untersuchungsserie wurde bei vier von fünf Kindern mit HB-E Primidon/Barbiturat allein oder in einer Kombinationstherapie genommen. Bei dem 5. Kind mit HB-E wurde Hydantoin als Mono-Medikation benutzt. In der unbehandelten Zielgruppe (n=28) beobachteten wir kein Kind mit HB-E.

Eine genauere Aufschlüsselung der medizierten Substanzen der Mono- bzw. Multimedikationsgruppe ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

Abbildung 1 zeigt eine Häufigkeit der Embryopathie von 9.1% (5/55). Dieser Prozentsatz bezieht sich auf die gesamte Medikamentengruppe. Die Häufigkeit der HB-E in den einzelnen Substanzklassen beträgt:

In der Multimedikationsgruppe ca. 5% (1/21).

In der Hydantoin-Monotherapiegruppe ca. 9.% (1/11).

In der Barbiturat/Primidon-Gruppe ergab sich mit ca. 18% der höchste Prozentsatz (3/17).

Zu beachten ist, daß es sich bei diesen und folgenden Zahlenangaben allenfalls um Trenddarstellungen handeln kann. Die Kriterien der statistischen Signifikanz werden wegen der kleinen Fallzahlen nicht erfüllt.

Tabelle 2

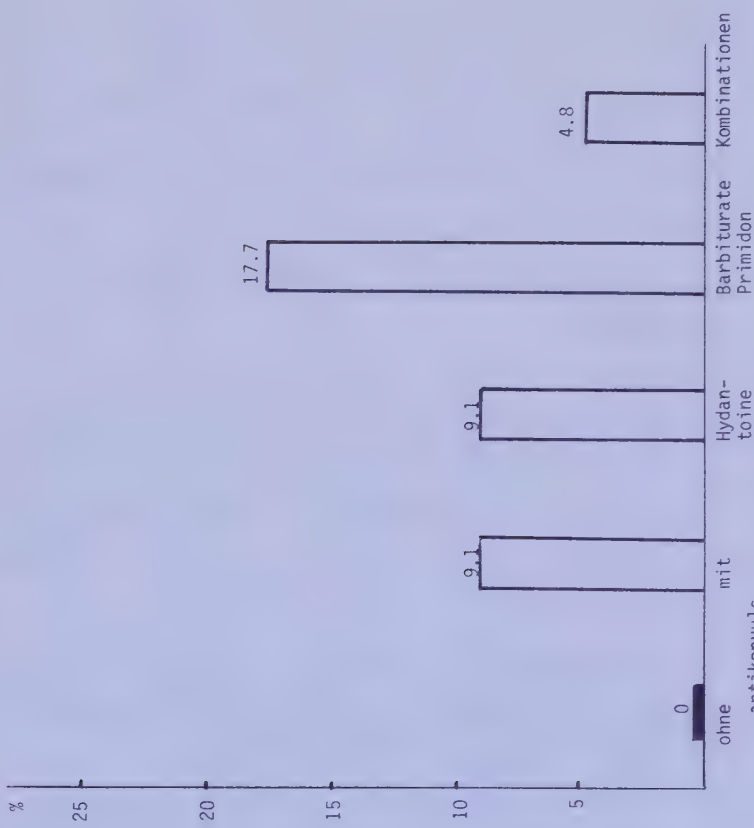
Mono- bzw. Multimedikationsgruppe nach Substanzen aufgeschlüsselt

| | | Kinder |
|---|---|---|
| MONOMEDIKATION: | Primidon | n = 15 |
| | Hydantoin | n = 11 |
| | Valproinat | n = 3 |
| | Phenobarbital | n = 2 |
| | Carbamazepin | n = 2 |
| | Sultiam | n = 1 |
| | | n = 34 |

| | | Kinder |
|---|---|---|
| MULTIMEDIKATION: | Primidon+Ethosuximid | n = 10 |
| | Primidon+Hydantoin | n = 3 |
| | Phenobarbital+Hydantoin | n = 2 |
| | Hydantoin+Carbamazepin | n = 2 |
| | Hydantoin+Phenorbarbital+Sultiam | n = 3 |
| | Primodon+Carbamazepin+Sultiam | n = 1 |
| | | n = 21 |

Abb. 1

Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie im Verhältnis zur Medikation



4.3.2. Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und Medikation der Mutter

Bezogen auf das Gesamtkollektiv aller Kinder epileptischer Mütter (n=83) ergaben sich die Verhältnisse der Abbildung 2. Insgesamt trat die HB-E in unserer Untersuchung in 6% (5/83) der Fälle auf.
Zum Vergleich ist das Kontrollkollektiv (epileptische Mütter ohne Antikonvulsivaeinnahme) angegeben (33%).

In der Multimedikationsgruppe war die HB-E mit 1.2% (1/83) vertreten.
Die Monomedikationsgruppe ergab einen Prozentsatz von 4.8% (4/83).
Insgesamt erfolgte eine Monotherapie in 41% (34/83) der Fälle. Dabei wurden meist Primidon (44%) und Hydantoin (32%) verordnet.
Eine Mehrfach-Medikation wurde in 25% (21/83) der Fälle angewandt. Häufigste Kombination hierbei war Primidon mit Ethosuximid (48%).

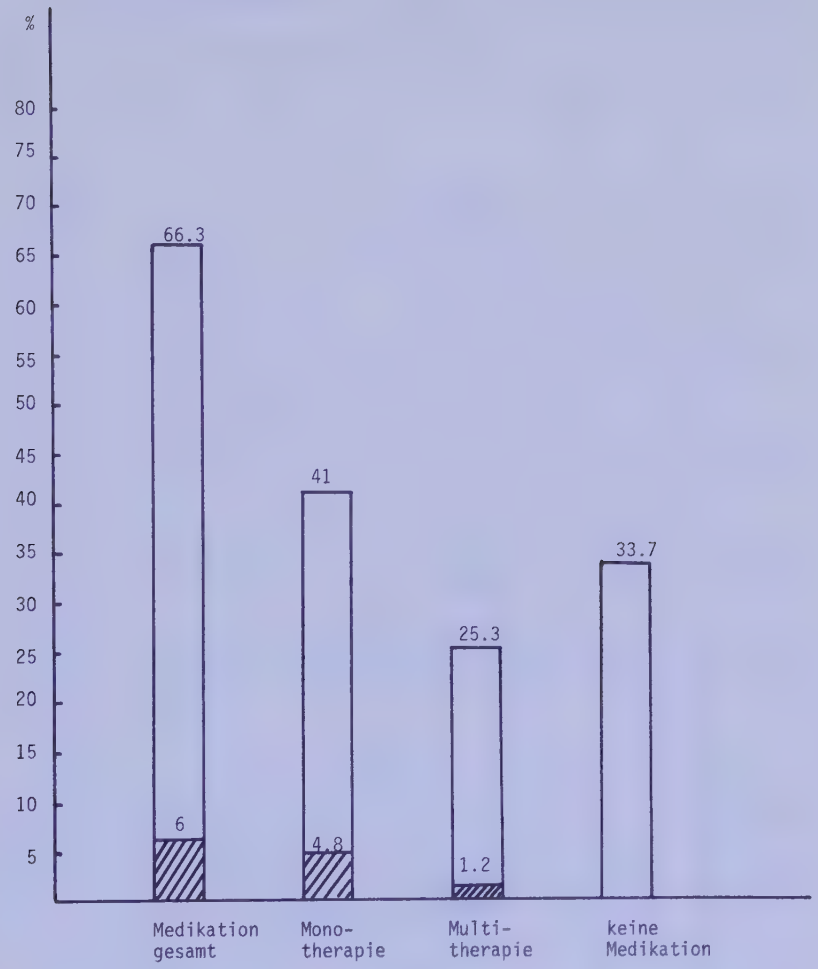
4.3.3. Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und Krampfanfälle während der Schwangerschaft

Einige Untersuchungen weisen darauf hin (68/97), daß Mütter mit Anfällen in der Schwangerschaft häufiger Kinder mit geistig-neurologischen Störungen zur Welt bringen als Mütter ohne Anfälle. Teramo et al. (121) wiesen 1979 nach, daß ein Grand-mal-Anfall in der Schwangerschaft zu einer transitorischen fetalen Asphyxie führen kann. Die verminderte Sauerstoffversorgung könnte einen schädigenden Einfluß auf die fetale Entwicklung haben.

Desweiteren ist zu untersuchen, ob die Medikation der Mutter das Zentralnervensystem des Kindes beeinträchtigen könnte, insbesondere ob es addierende Effekte mit großen Anfällen während der Schwangerschaft gibt.
Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Kombination von Medikation und Krampfanfall sowie die Position der HB-E Fälle in den jeweiligen Gruppen.

Abb. 2 +

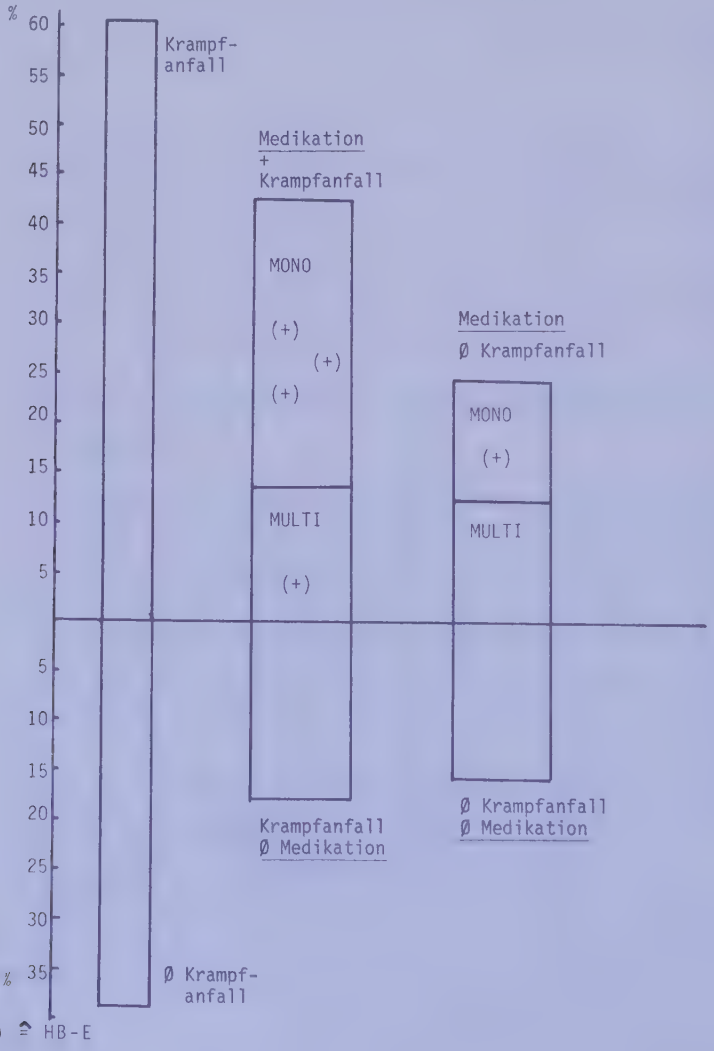
Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie im Verhältnis zur Mono-/Multimedikation bezogen auf das Gesamtkollektiv




+ HB-E schwarz schraffiert, zum Vergleich Kontrollgruppe ( ≙ Ø Medikation)

Abb. 3+

Prozentuale Verteilung der Kombination von Medikation (Nicht-medikation) und Krampfanfällen (keine Kr.) während der Schwangerschaft in Bezug auf das Gesamtkollektiv
Markierung der HB-E Fälle in den jeweiligen Gruppen




+ (+) ≙ HB-E

Rund 60% (50/83) der Kinder epileptischer Mütter waren im Verlaufe der Schwangerschaft Krampfanfällen und ihren Folgen ausgesetzt, 70% davon (35/50) wurden gleichzeitig mit Antikonvulsiva konfrontiert.

Die Gruppe der Kinder von Müttern mit Antikonvulsivaeinnahme und Krampfanfall teilt sich nach Medikationsart folgendermaßen auf:
Rund 70% (24/35) konnten einer Mono-Medikation, 30% (11/35) einer Multi-Medikation zugeordnet werden.

Bei 24% der Kinder hatten die Mütter Antikonvulsiva genommen und keinen Krampfanfall erlitten. Hierbei verhielt sich die Mono- zur Multi-Medikationsgruppe im Verhältnis 1:1.
18% (15/83) der Kinder waren in utero zwar Krampfanfällen, aber keiner Medikation ausgesetzt. Bei 16% (13/83) gab es weder einen Anfall noch eine Antikonvulsivaeinnahme als potentiell schädigende Noxe.
Die von uns diagnostizierten HB-E Fälle lagen alle in der Medikationsgruppe ("oberer" Teil der Abbildung 3).

Bei 4 von 5 Patienten hatte die Mutter Krampfanfälle während der Schwangerschaft. Bei drei dieser Kinder erfolgte mindestens ein Grand-mal im ersten Trimenon; die Mutter des vierten Kindes hatte täglich Absencen. 3 von 4 Kindern dieser Gruppe waren einer Mono-Medikation, das Vierte einer Multi-Medikation ausgesetzt.

In einem Fall war die Mutter monomediziert worden und hatte während der Schwangerschaft keinen Krampfanfall erlitten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß unser gravierendster Fall der Kombination "Anfall und Medikation" entstammt.

4.3.4. Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und Ätiologie der Epilepsie

Auch die Epilepsie per se stellt einen potentiellen Schädigungsfaktor dar. Abbildung 4 verdeutlicht den Zusammenhang von Antikonvulsivaeinnahme und Typus der Epilepsie.

In 63% der Fälle (52/83) wurde eine primär generalisierte, in 37% (31/83) eine Partialepilepsie diagnostiziert. 65% (34/52) der Gruppe "primär generalisierte Epilepsie" waren in utero Antikonvulsiva ausgesetzt, wobei 68% (23/34) der Kinder mit einer Mono-Medikation und 32% (11/34) mit einer Multi-Medikation konfrontiert wurden.

68% (21/31) der Gruppe "Partialepilepsie" wurden medikamentös therapiert, jeweils die Hälfte erhielt entweder ein Antikonvulsivum oder mehrere.

4/5 unserer HB-E Fälle entstammen der Gruppe der "primär generalisierten Epilepsie". Bei drei dieser Kinder wurden die Mütter monomediziert, bei einem hatte die Mutter mehr als ein Antikonvulsivum erhalten.

Ein Kind, welches nur einem Antikonvulsivum ausgesetzt war, findet sich in der Gruppe "Partialepilepsie".

Aus der nicht-therapierten Gruppe entstammte kein HB-E Fall.

Das Kind mit den schwerwiegendsten Beeinträchtigungen war der Kombination "Medikation und primär-generalisierte Epilepsie" ausgesetzt.

4.3.5. Multifaktorielle Genese der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

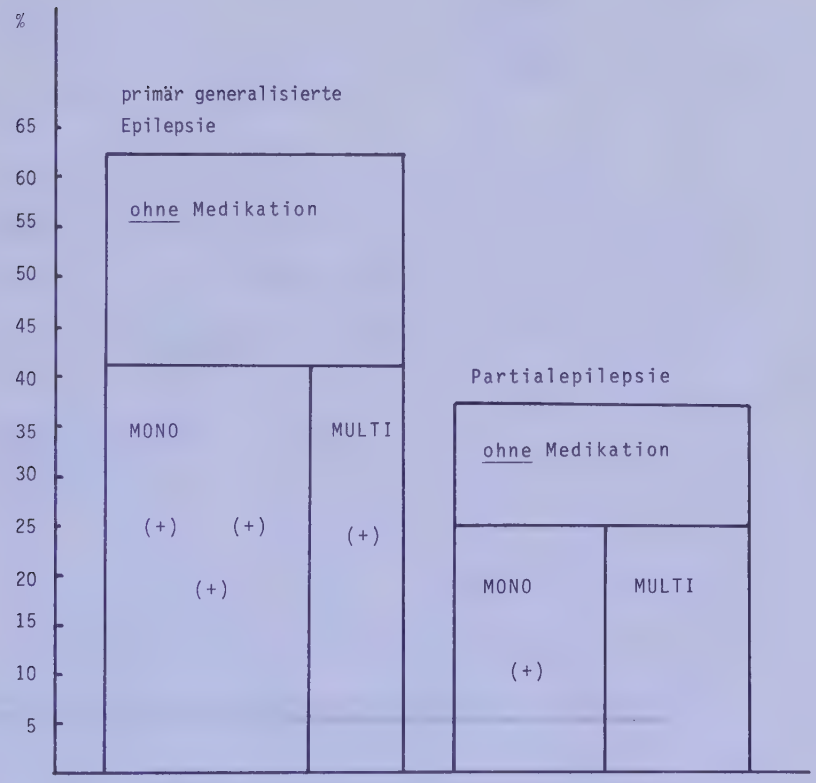
Ein Versuch die Bedeutung der drei möglichen Hauptrisikofaktoren:

Antikonvulsivaeinnahme
Krampfanfall während der Schwangerschaft
Epilepsie als Grunderkrankung

für die Genese der Embryopathie zu erfassen, ist in Abbildung 5 unternommen.

Abb. 4 +

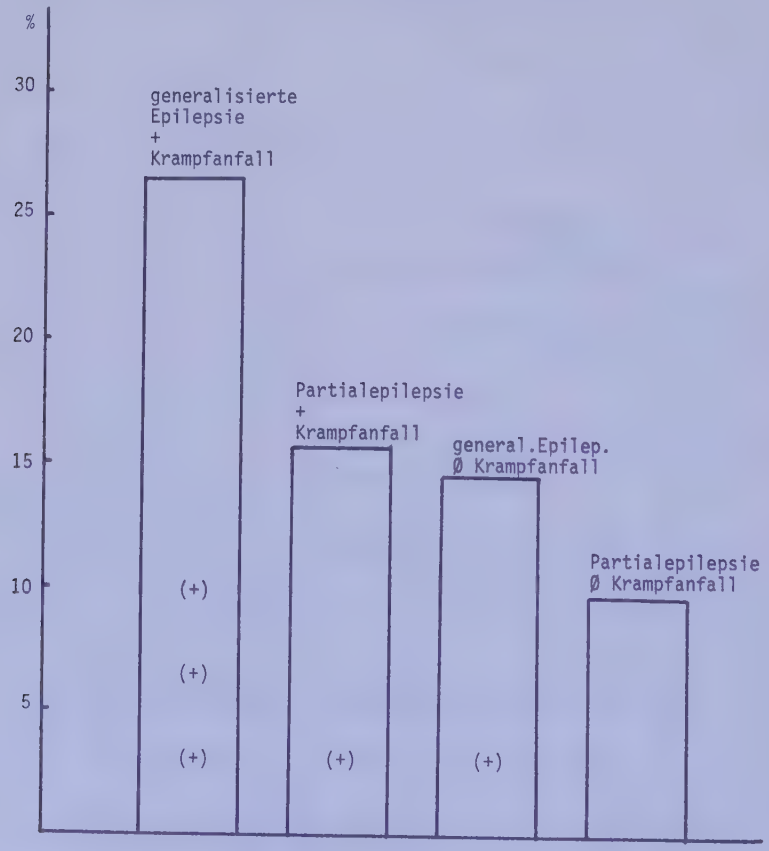
Prozentuale Verteilung von primär generalisierter und Partialepilepsie in Verbindung mit (k)einer Antikonvulsivaeinnahme in Bezug auf das Gesamtkollektiv
Markierung der HB-E Fälle in den jeweiligen Gruppen




+ (+) ≙ HB-E

Abb. 5 +

Darstellung der einzelnen potentiell schädigenden Faktoren bei Müttern mit Antikonvulsivaeinnahme während der Schwangerschaft in Prozent des Gesamtkollektivs
Markierung der HB-E Fälle in den entsprechenden Serien




+ (+) ≙ HB-E

Wie erwähnt, ist das Auftreten der Embryopathie an eine Antikonvulsiva-Therapie während der Schwangerschaft gebunden.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv hatten die behandelten Mütter von 27% (22/83) der Kinder eine primär generalisierte Epilepsie und Krampfanfälle während der Schwangerschaft. Bei 16% (13/83) der Kinder litten die Mütter an einer Partial-Epilepsie und Krampfanfällen. In 15% (12/83) der Fälle wurde ein primär-generalisierte Epilepsie ohne Krämpfe und in 10% (8/83) eine Partialepilepsie frei von Krämpfen während der Schwangerschaft beobachtet.

Die wichtigsten Daten der Mütter von Kindern mit HB-E sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

Die von uns diagnostizierten Fälle lagen hauptsächlich in der Gruppe "Krampfanfall während der Schwangerschaft" (4/5) oder kombinierten sich mit der Form der primär generalisierten Epilepsie (4/5). In unserer Serie fand sich keine HB-E bei der Kombination Partial-Epilepsie und Anfallsfreiheit während der Schwangerschaft.

Tabelle 3

Daten der Mütter von Kindern mit Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

| Mutter von .. | Epilepsie seit | Ätiologie der Epilepsie | genetische Belastung | Alter bei Geburt | tgl. Medik. in der Schwangersch. | Medik. seit | Anfälle in der Schwangersch. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ulrike D. | 9. Lebensj. | primär generalisiert | ./. | 21 Jahre | 375mg Primidon<br>500mg Sultiam<br>1000mg Carbamazepin | 9. Lbj. | 8 Grand-mal Mens I-III<br>12 Grand-mal Mens IV-IX |
| Peter H. | 12. Lebensj. | primär generalisiert | ./. | 33 Jahre | 1500mg Primidon | 15. Lbj. | 1 Grand-mal Mens III |
| Tanja H. | 12. Lebensj. | primär generalisiert | ./. | 35 Jahre | 1250mg Primidon | 15. Lbj. | 1 Grand-mal Mens III |
| Christine Sch. | 13. Lebensj. | primär generalisiert | ./. | 24 Jahre | ?mg Phenobarbital | 16. Lbj. | ./. |
| Gregor W. | 24. Lebensj. | Partial-Epilepsie | ./. | 28 Jahre | vermutlich 300mg Phenytoin | 24. Lbj. | tgl. Absencen |

# 5. DISKUSSION

## 5.1. Zur Objektivität der gemachten Beobachtungen

Der Anerkennung teratogener Effekte von Antikonvulsiva steht eine Art natürlicher Skeptizismus im Wege, sind doch diese Medikamente wie z.B. Hydantoine und Barbiturate seit mehr als 40 Jahren bekannt. Erst seit einigen Jahren wurden Studien publiziert, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Antikonvulsivaeinnahme und dem Auftreten von Mißbildungen bei Kindern medizierter Epileptikerinnen hinweisen.

Würde es sich um kürzlich eingeführte Medikamente handeln und wäre die Teratogenität dieser Substanzen allgemein akzeptiert, so würden diese vermutlich schnell vom Markt genommen. Auf der anderen Seite ist bekannt, daß die erwähnten Medikamente in der Regel effektiv antiepileptisch wirken. Bedeutet dann eine Akzeptierung toxischer Effekte auf die embryofetale Entwicklung nicht eine Gefährdung der bisherigen therapeutischen Vorgehensweise?

Mittlerweile wird nicht mehr bestritten, daß Kinder von antikonvulsiv behandelten Müttern mindestens 1,5 mal häufiger Mißbildungen aufweisen als Kinder von unbehandelten Müttern. Sowohl retrospektive als auch prospektive Studien haben dies belegt (3/32/81/82/117).

Ob dieses Faktum allein auf Antikonvulsiva zurückzuführen ist, bleibt kontrovers. Insbesondere der Einfluß von Art und Frequenz der Anfälle, Ursache und Dauer der Epilepsie und das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft sind zu diskutieren. Desweiteren muß eine ev. familiäre Häufung von Mißbildungen beachtet werden.

Auch der Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel des Antikonvulsivums und der Mißbildungsrate ist umstritten. Immerhin fanden Dansky et al.(21) und Nakane (82) eine signifikante positive Korrelation zwischen dem mütterlichen Phenytoin-Plasmaspiegel und dem Risiko von Mißbildungen in der Nachkommenschaft.

Richtete sich das Augenmerk der meisten Untersucher früherer Jahre auf "große" Mißbildungen wie LKG-Spalten und Herzfehler, so wandte sich die Aufmerksamkeit später speziellen Dysmorphiemustern zu.
Gewisse Anomalien traten so häufig kombiniert auf, daß viele Autoren darin ein Muster im Sinne eines Syndroms erblickten. Daraufhin achteten immer mehr Untersucher auf "kleine" Anomalien wie etwa akrofaziale Dysmorphie und Nagelhypoplasien. Eine ständig wachsende Zahl von Berichten über diese Fälle wurde publiziert.

Kritiker der Arbeitshypothese (teratogene Effekte von Antikonvulsiva) verweisen auf die unterschiedlichen Methodiken der in der Literatur angeführten Untersuchungen. Selbst prospektive Studien seien schwer zu vergleichen. Oft fehle es an objektivem Procedere oder zuverlässigen Blindbedingungen. Dieser Kritik kann sicherlich zugestimmt werden. Sie muß allerdings auf alle Untersucher angewandt werden. Einige Autoren stützten sich lediglich auf Datenmaterial, ohne die Kinder persönlich untersucht gehabt zu haben. Andere wiederum achteten nicht auf die spezifischen Merkmale der HB-E.

Tritt die Embryopathie nur nach Einnahme bestimmter Antikonvulsivaklassen auf? Diese Frage kann bis dato nicht endgültig beantwortet werden. Dazu bedarf es noch weit intensiverer Nachforschungen v.a. prospektiver kontrollierter Studien.

Die postulierte Embryopathie tritt u.E. nur nach Hydantoin bzw. Barbiturat/Primidon-Einnahme auf, was den Terminus HB-E rechtfertigt. Dabei gibt es Anzeichen für einen stärkeren teratogenen Effekt der Hydantoine und einen intermediären der Barbiturat/Primidon-Gruppe. Einige Beobachtungen (32/69), sprechen für einen additiven Effekt der beiden genannten Substanzgruppen.

Andere Antikonvulsiva insbesondere Carbamazepin und Valproinsäure bedürfen noch eingehender Untersuchungen. Bis dato sind diese beiden Medikamtene jedoch nicht eindeutig mit der HB-E in Zusammenhang gebracht worden.

Berichte über eine ev. Korrellation zwischen Carbamazepin/Valproinat-Einnahme und der HB-E berücksichtigten entweder nur einzelne Merkmale der HB-E, aber nicht das volle Spektrum (57) oder die Medikation erfolgte nicht als Monotherapie (56/84).

Zu betonen ist, daß in dieser Arbeit ausschließlich auf die Existenz der HB-E verwiesen wird. Die Embryopathie wurde bisher weder bei Kindern unbehandelter Epileptikerinnen noch bei Kindern epileptischer Väter (21/68/114) nachgewiesen.

Ob epileptologische, obstetrische oder soziologische Kofaktoren bei der HB-E eine Rolle spielen, muß in weiteren Studien geklärt werden.

## 5.2. Ausprägungsgrad der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Literatur

In Tabelle 4 wurden die Häufigkeiten der hauptsächlichen Symptome der HB-E aus der Literatur und unserer 5 Kinder mit HB-E zusammengestellt.

Der chronologisch geordneten Tabelle ist zu entnehmen, um welche Art von Studien es sich handelt. Nicht immer war es möglich, die Symptome ausschließlich innerhalb der HB-E Fälle zu gewichten,da die verschiedenen anamnestischen Angaben häufig auf das medizierte Gesamtkollektiv bezogen waren. Dennoch sind gerade diese Studien von Interesse, da sich ihnen ein gewisser Trend entnehmen läßt, wie häufig die Embryopathie bei den Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter auftritt. In die Tabelle sind nur solche Studien aufgenommen, bei denen eine detaillierte Symptomenbeschreibung vorlag.

In unserer Untersuchungsserie an 83 Kindern epileptischer Mütter fanden wir nur leichtere Manifestationen der HB-E. Als Leitsymptom der HB-E ist nach diesen Ergebnissen die typische kraniofaziale Dysmorphie anzusehen. Andere gröbere und kleinere Fehlbildungen insbesondere im Kardiovaskular- und Urogenitalbereich können in variablem Ausprägungsgrad hinzutreten.

Insgesamt lassen sich die beschriebenen Kernsymptome des Dysmorphiemusters an der Symptom-Häufigkeitsverteilung der Tabelle 4 veranschaulichen.

Tabelle 4 Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Symptome der HB-E in Kasuistiken und Studien nach Literaturangaben

| AUTOREN | MEADOW 1968 | MEADOW 1970 | NEUHÄUSER 1970 | LOUGHNAN 1973 | BARR 1974 | HILL 1974 | BETHENOD 1975 | HANSON 1975 | GOODMAN 1976 | HANSON 1976 | HANSON 1976 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prospektive Studie | | | | | | X | | | | X | |
| Retrospektive Studie | | | | | | | X | | | | |
| Kasuistik | X | | X | X | X | | | X | X | | |
| Datenmaterial | | X | | | | | | | | | X |
| ENTWICKLUNG | | | | | | | | | | | |
| Pränatales Wachstumsdef. | | | | 1/7 | | | | 3/4 | | 5/26 (19%) | |
| Postnatales Wachstumsdef. | | | | | | 3/28 ( 4%) | 12/27 (44%) | 5/5 | | 7/27 (26%) | |
| Mikrozephalie | | | | | 1/3 | 3/22 (14%) | | 5/5 | | 10/35 (29%) | |
| Entwicklungs-verzögerung | | | | | | 5/11 (46%) | | 4/5 | | 5/13 (39%) | |
| Neurologische Auffälligkeit. | | | | | | | 17/25 (68%) | | | | |
| Geistige Retardierung | | | | 1/7 | | | | | | 4/ ? | 6/104 |
| KRANIOFAZIAL | | | | | | | | | | | |
| Verbreiterte Nasenwurzel | | 2/32 | | | | 11/28 (39%) | | 5/5 | 4/4 | 23/35 (66%) | 5/104 |
| Hypertelorismus | | 2/32 | | | | 1/28 ( 4%) | 18/30 (60%) | 5/5 | 4/4 | 8/35 (23%) | 7/104 |
| Epikanthus | | | | | | | | 2/5 | | 16/35 (46%) | 6/104 |
| Ptosis | | | | | | | | 2/5 | | 7/35 (20%) | 2/104 |
| Strabismus | | | | | | | | 2/5 | | 4/35 (11%) | 20/104 |
| Vorspringende Lippen | | | | | | | | 3/5 | | | |
| Missgebildete Ohren | | 2/32 | | | 1/3 | 4/28 (14%) | | 5/5 | | | |
| L(K)G | 6/6 | 31/32 | | 1/7 | | 1/28 ( 4%) | 1/30 ( 3%) | 1/5 | | 2/35 ( 6%) | 7/104 |
| "Dysmorphie" | 6/6 | 11/32 | | | | 4/28 (14%) | 23/30 (77%) | | 4/4 | 4/35 (11%) | 11/104 |
| ZNS - Defekte | | | | | | 1/28 ( 4%) | 2/30 ( 7%) | | | | |
| KARDIOVASCULAR | | | | | | | | | | | |
| Herzfehler | | 8/32 | 1/2 | 1/7 | | 2/28 ( 7%) | 1/30 ( 3%) | | | 3/35 ( 9%) | |
| VSD | 2/6 | 7/32 | | | 1/3 | 1/28 ( 4%) | | | 1/4 | 1/35 ( 3%) | |
| NACKEN/STAMM | | | | | | | | | | | |
| Kurzer Nacken | | 2/32 | | | | 4/28 (14%) | | 5/5 | | | |
| Inguinalhern. | | | | 2/7 | 2/3 | 3/28 (11%) | 5/30 (17%) | 1/5 | | 6/35 (17%) | |
| Umbilikalhern. | | | | | 2/3 | | | | | 9/35 (26%) | |
| Diagphragmale Hernie | | | | 2/7 | | | | | | | |
| UROGENITALSYST | | | | | | | | | | | |
| "Defekte" | | | | 2/7 | 1/3 | 1/28 ( 4%) | 4/30 (13%) | | 2/4 | 5/15 (33%) | |
| Leistenhoden | | | | 1/7 | | | | 1/5 | | | |
| SKELETT | | | | | | | | | | | |
| Nagel-hypoplasie | | | 1/2 | 7/7 | 3/3 | 5/28 (18%) | | 5/5 | 4/4 | 12/35 (34%) | 2/104 |
| Phalangen-hypoplasie | | | | | 3/3 | 5/28 (18%) | | 5/5 | 4/4 | 12/35 (34%) | |
| Brachydaktylie | | | | | 3/3 | | | | | | |
| Klinodaktylie | | | | | | | | | 3/4 | | |
| Skelettdeform. | 6/6 | 6/32 | 1/2 | | 3/3 | | 15/30 (50%) | 2/5 | 1/4 | 2/35 ( 6%) | 15/104 |

Tabelle 4

| AUTOREN | SEIP 1976 | SHERMAN 1976 | WAZIRI 1976 | PINTO 1977 | BUSTAMENTE 1978 | DIETERICH 1978 | ELEFANT 1978 | YANG 1978 | DEBLAY 1978 | BERKOWITZ 1979 | RUDD 1979 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prospektive Studie | | | | | | | | | X | | |
| Retrospektive Studie | | | | | | X | | | | | |
| Kasuistik | X | X | X | X | X | | X | X | | X | X |
| Datenmaterial | | | | | | | | | | | |
| ENTWICKLUNG Pränatales Wachstumsdef. | 1/2 | | | | | | | | | | |
| Postnatales Wachstumsdef. | 2/2 | 1/1 | | 1/2 | | | 1/2 | | | | 1/2 |
| Mikrozephalie | | | | 1/2 | | | | | 15/85 (18%) | 1/1 | 1/1 |
| Entwicklungs-verzögerung | 2/2 | | | 1/2 | 3/3 | | 1/2 | 1/1 | | | 2/2 |
| Neurologische Auffälligkeit. | | | | | | | 1/2 | | | 1/1 | |
| Geistige Retardierung | 1/2 | 1/1 | | | | | | | | | |
| KRANIOFAZIAL Verbreiterte Nasenwurzel | 2/2 | | | 2/2 | 3/3 | 11/35 (31%) | | 1/1 | 15/85 (18%) | | 2/2 |
| Hypertelorismus | 2/2 | 1/1 | 2/4 | | 3/3 | 11/35 (31%) | 1/2 | | 15/85 (18%) | 1/1 | |
| Epikanthus | 2/2 | | | 1/2 | | | 2/2 | | 15/85 (18%) | 1/1 | 1/2 |
| Ptosis | 1/2 | | 1/4 | 1/2 | | | | | 15/85 (18%) | | |
| Strabismus | | | | | | | | | | | |
| Vorspringende Lippen | 2/2 | | | | | | 1/2 | 1/1 | | | |
| Missgebildete Ohren | 2/2 | 1/1 | 1/4 | 1/2 | | | | | 15/85 (18%) | 1/1 | 1/2 |
| L(K)G | 1/2 | | 2/4 | | 1/3 | 1/35 ( 3%) | 1/2 | | | | |
| "Dysmorphie" | 2/2 | | | 1/2 | | 11/35 (31%) | | | | 1/1 | 2/2 |
| ZNS - Defekte | | 1/1 | 1/4 | | | | | 1/1 | | | |
| KARDIOVASCULAR Herzfehler | | | | | | | | | | | 2/2 |
| VSD | | | | | | 1/35 ( 3%) | | | | | 2/2 |
| NACKEN/STAMM Kurzer Nacken | | | | 1/2 | | | 1/2 | | 15/85 (18%) | | |
| Inguinalhern. | | | | 1/2 | | | | | | | 1/2 |
| Umbilikalhern. | | | | | | | | | | | |
| Diagpharagmale Hernie | | | | | | | | | | | |
| UROGENITALSYST. "Defekte" | | 1/1 | | 2/2 | | 1/35 ( 3%) | | | | | |
| Leistenhoden | | | 1/4 | | 1/3 | | | | | | |
| SKELETT Nagel-hypoplasie | | | 3/4 | 2/2 | 3/3 | 11/35 (39%) | 1/2 | 1/1 | | | 2/2 |
| Phalangen-hypoplasie | 1/2 | | 2/4 | 1/2 | 2/3 | 11/35 (31%) | 2/2 | 1/1 | | | |
| Brachydaktylie | | | | 1/2 | | | 2/2 | 1/1 | | | |
| Klinodaktylie | | | | | | | | | | | |
| Skelettdeform. | | | | | 3/3 | | 2/2 | | | | |

Tabelle 4 Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Symptome der HB-E in Kasuistiken und Studien nach Literaturangaben

| AUTOREN | SCHINZEL 1979 | WOOD 1979 | ALLEN 1980 | BOSSI 1980 | DIETERICH 1980 | NAKANE 1980 | MAJEWSKI 1981 | MYHRE 1981 | NAU 1981 | RATING 1981 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prospektive Studie | | | | X | | X | | | | X |
| Retrospektive Studie | | | | | X | X | (X) | | X | |
| Kasuistik | X | X | X | | | | X | X | | |
| Datenmaterial | | | | | | | | | | |
| ENTWICKLUNG | | | | | | | | | | |
| Pränatales Wachstumsdef. | 1/2 | | | 4/31 (13%) | | | 2/10 | | 2/12 (17%) | 7/46 (15%) |
| Postnatales Wachstumsdef. | 2/2 | 2/3 | | | 6/31 (19%) | 31/369(8.4%) | | 2/2 | | |
| Mikrozephalie | 2/2 | 1/3 | 1/1 | | | | 3/10 | 1/2 | 2/12 (17%) | |
| Entwicklungsverzögerung | 2/2 | | | | | | | 2/2 | 4/12 (33%) | |
| Neurologische Auffälligkeit. | 1/2 | | | 2/31 (7%) | | | 2/10 | 1/2 | | |
| Geistige Retardierung | 1/2 | | | | | | 4/7 | | | |
| KRANIOFAZIAL | | | | | | | | | | |
| Verbreiterte Nasenwurzel | 2/2 | | 1/1 | | 20/37 (54%) | | | | 2/12 (17%) | 29/46 (63%) |
| Hypertoloris. | | | 1/1 | | 13/37 (35%) | 3/478(0.6%) | | 2/2 | 1/12 (8%) | 24/46 (52%) |
| Epikanthus | 1/2 | | | | | | | 1/2 | 3/12 (25%) | 27/46 (59%) |
| Ptosis | 1/2 | | | | | | | 1/2 | | |
| Strabismus | 1/2 | | | | 1/37 ( 3%) | 4/478(0.8%) | | | | |
| Vorspringende Lippen | | | | | | | | | | |
| Missgebildete Ohren | | | | | | | | 2/2 | 3/12 (25%) | |
| L(K)G | | | | | | 15/478 (3%) | | | | |
| "Dysmorphie" | 2/2 | | | | 9/37 (29%) | | 10/10 | | 1/12 (8%) | 33/46 (72%) |
| ZNS - Defekte | | | 1/1 | | | 3/478(0.6%) | | | | 12/46 (26%) |
| KARDIOVASKULÄR | | | | | | | | | | |
| Herzfehler | 1/2 | | | | | 15/478 (3%) | | 2/2 | 4/12 (33%) | |
| VSD | | 1/3 | 1/1 | | | 4/478(0.8%) | | | | 1/12 ( 8%) |
| NACKEN/STAMM | | | | | | | | | | |
| Kurzer Nacken | | | | | | | | 1/2 | | |
| Inguinalhern. | 2/2 | 1/3 | | | | 4/478(0.8%) | 2/10 | | 1/12 ( 8%) | |
| Umbilikalhern. | | | | | 2/37 ( 5%) | | | | 2/12 (17%) | |
| Diagpharagmale Hernie | | 1/3 | | | | | | | | |
| UROGENITALSYST | | | | | | | | | | |
| "Defekte" | | 1/3 | | | | 3/478(0.6%) | | | | 1/46 ( 2%) |
| Leistenhoden | | | | | | 1/478(0.2%) | | | | |
| SKELETT | | | | | | | | | | |
| Nagelhypoplasie | 2/2 | 3/3 | 1/1 | | 10/37 (27%) | 2/478(0.4%) | 4/10 | | 2/12 (17%) | 12/46 (26%) |
| Phalangenhypoplasie | | | 1/1 | | 19/37 (51%) | | | | 1/12 ( 8%) | 12/46 (26%) |
| Brachydaktylie | | | | | | 1/478(0.2%) | | | | |
| Klinodaktylie | | | | 1/31 ( 3%) | | | | | | |
| Skelettdeform. | | 3/3 | | 2/31 ( 7%) | | 8/478(1.7%) | | 1/2 | 1/12 ( 8%) | |

Tabelle 4 Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Symptome der HB-E in Kasuistiken und Studien nach Literaturangaben

| AUTOREN | GIRAUD 1982 | PHELAN 1982 | RATING 1982 | KOCH 1983 | EIGENE |
|---|---|---|---|---|---|
| Prospektive Studie | | | X | X | |
| Retrospektive Studie | X | | | | (X) |
| Kasuistik | | X | | | X |
| Datenmaterial | | | | | |
| ENTWICKLUNG | | | | | |
| Pränatales Wachstumsdef. | | 2/2 | 3/14 (21%) | | 3/5 |
| Postnatales Wachstumsdef. | | 1/2 | | 3/70 ( 4%) | 2/5 |
| Mikrozephalie | 1/83 ( 1%) | | 5/13 (39%) | 15/67 (22%) | 1/5 |
| Entwicklungs-verzögerung | | | 2/14 (14%) | | 2/5 |
| Neurologische Auffälligkeit. | | | | 9/70 (13%) | 1/5 |
| Geistige Retardierung | | 1/2 | 1/14 ( 7%) | | 2/5 |
| KRANIOFAZIAL | | | | | |
| Verbreiterte Nasenwurzel | | 2/2 | | 18/70 (26%) | 5/5 |
| Hypertelorismus | | 1/2 | | 18/70 (26%) | 3/5 |
| Epikanthus | | | | 18/70 (26%) | 3/5 |
| Ptosis | | | | | 1/5 |
| Strabismus | | | | | 2/5 |
| Vorspringende Lippen | | 1/2 | | | 3/5 |
| Missgebildete Ohren | | | | | |
| L(K)G | 1/83 (1%) | 1/2 | | | |
| "Dysmorphie" | 4/83 (5%) | | 4/14 (29%) | 18/70 (26%) | 5/5 |
| ZNS - Defekte | | | | | |
| KARDIOVASCULAR | | | | | |
| Herzfehler | 5/83 (6%) | | 1/14 (7%) | 5/70 (7%) | |
| VSD | 1/83 (1%) | | 1/14 (7%) | 3/70 (4%) | |
| NACKEN/STAMM | | | | | |
| Kurzer Nacken | | | | | |
| Inguinalhern. | | | 10/14 (71%) | | 1/5 |
| Umbilikalhern. | | | 10/14 (71%) | | |
| Diagpharagmale Hernie | | | 10/14 (71%) | | |
| UROGENITALSYST. | | | | | |
| "Defekte" | 3/83 (4%) | | | | |
| Leistenhoden | | | | | 1/5 |
| SKELETT | | | | | |
| Nagel-hypoplasie | 2/83 (12%) | 1/2 | 3/14 (21%) | 18/70 (26%) | 3/5 |
| Phalangen-hypoplasie | 2/83 (12%) | | 3/14 (21%) | 13/70 (19%) | |
| Brachydaktylie | | | | | 1/5 |
| Klinodaktylie | | | | | |
| Skelettdeform. | 7/83 ( 8%) | 1/2 | | | 2/5 |

## 5.3. Zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Es ist schwierig, die Häufigkeit des Auftretens der HB-E einigermaßen exakt zu erfassen. Das Erkennen des speziellen Dysmorphiemusters oder Teilen davon variiert bei den einzelnen Autoren.

Im folgenden seien nur die Studien genannt, bei denen eine vergleichbare Ausprägung der Dysmorphien beobachtet wurde:
In einer prospektiven Studie fanden Hanson et al. (45) durch persönliche Untersuchungen bei 4/35 (=11%) Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter die HB-E.
Dieselben Autoren sahen in einer anderen kontrollierten retrospektiven Studie bei 11/104 (=11%) Kindern das Bild der HB-E (45).
Dieterich et al. (25/26) beobachteten bei 11/35 Kindern (=31%) antikonvulsiv behandelter Mütter ein charakteristisches Muster kleinerer Fehlbildungen des Gesichtes und der Extremitäten. Der Beurteilungsmaßstab ist allerdings mangels Daten schwer nachvollziehbar und erscheint relativ großzügig.

Bei Rating et al. (108) wiesen in einer prospektiven Studie 33/42 (=76%!) Kinder medizierter Epileptikerinnen die typische Fazies der HB-E auf.

In der gleichen Studie beobachteten Koch et al. (57) später jedoch nur bei 18/170 (=11%) Kindern antikonvulsiv therapierter Mütter typische Symptome der HB-E.

Anhand einer retrospektiven Studie stellten Majewski et al. (68) in 10/146 Fällen (=7%) die Diagnose HB-E.

In unserer Untersuchung an 83 Kindern epileptischer Mütter lag die Häufigkeit der HB-E in der gesamten Medikamentengruppe bei 9,1% (5/55).

3/5 Kindern, die die Diagnose HB-E erhielten, waren mit einer alleinigen Barbiturat/Primidon-Gabe assoziiert. Als Monomedikation wurden diese beiden Substanzen in unserer Serie auch am häufigsten verabreicht (17/34 = 50%). Statistische Signifikanz erfüllen diese kleinen Fallzahlen natürlich nicht.

## 5.4. Zur Ätiopathogenese der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Die HB-E könnte durch folgende Faktoren verursacht werden:

a) die Erkrankung Epilepsie als solche
b) Antikonvulsivaeinnahme
c) Kombination beider Aspekte

Schuldigt man die Epilepsie selbst als Verursacher der Embryopathie an, müßten mutagene Effekte erfolgen.

Einige Studien haben demzufolge die Malformitätsraten bei Kindern epileptischer Väter untersucht (3/4/21/25/68/113). Bis heute ist bei keinem dieser Kinder das spezielle Dysmorphiemuster der HB-E beschrieben worden.

Desweiteren wurde bisher bei keinem Kind eine HB-E nachgewiesen, dessen Mutter nicht medikamentös therapiert wurde. Außerdem ist auf jene drei von Béthenod und Frédérich (9) beschriebenen HB-E Fälle hinzuweisen, bei denen nichtepileptische Mütter Barbiturate während der Schwangerschaft eingenommen hatten. Auch dies schließt mutagene Effekte aus und weist auf die Teratogenität von Antikonvulsiva hin.

In den letzten Jahren wandte man sich verstärkt der Pharmakokinetik,sowie dem Plazenta-Transfer der wichtigsten Antiepileptika und ihrer Metaboliten zu. Die Überwindung der Plazenta-Schranke ist die Hauptvoraussetzung für die postulierten teratogenen Wirkungen.

Mittlerweile steht fest, daß Diphenylhydantoin und Carbamazepin in etwa gleich hoher Konzentration im maternalen und kindlichen Plasma nachgewiesen werden. Dies trifft auch für Primidon und seine Metaboliten Phenobarbital, Phenylethylmalonamid und p-Hydroxyphenobarbital zu (103/106/107).

Valproinat und ihre beiden Hauptmetaboliten 2-en und 3-keto liegen im Nabelschnurblut sogar in höheren Konzentrationen vor, als im mütterlichen Serum (106). Einzeluntersuchungen zufolge sind beim Ethosuximid die mütterlichen und kindlichen Blutspiegel etwa gleich hoch (101). Alle beschriebenen Medikamente sind also prinzipiell in der Lage, das Kind zu schädigen. Läßt sich nun die HB-E bestimmten Substanzen zuordnen ?
Selbst wenn man eine gemeinsame teratogene Endstrecke aller Antiepileptika voraussetzt, wäre eine unterschiedliche teratogene Potenz der verschiedenen Antikonvulsivaklassen in Kombination mit einer vermutlich genetisch determinierten embryofetalen Sensitivität zu beachten.

In unserer Untersuchungsserie traten milde Formen der Embryopathie hauptsächlich nach Primidon/Barbiturat-Applikation auf. Ein Fall wurde nach Phenytoin-Gabe beobachtet. Meist wird die HB-E mit einer Phenytoin-Medikation assoziiert, einige Autoren (32/34) vermuten, daß Barbiturate den teratogenen Effekt des Phenytoins verstärken können. Da die beschriebene Embryopathie sowohl nach Hydantoin-Monotherapie (45/64/69) als auch nach Barbiturat/Primidon-Monotherapie (8/9/22/80/96/105/110/112) auftrat, wurde sie als Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie bezeichnet. Ob diese Embryopathie auch mit anderen Antikonvulsivagruppen in Verbindung gebracht werden kann, steht noch nicht endgültig fest. Bis jetzt ist noch kein derartiger Fall eindeutig beschrieben worden.
Einige Beobachtungen sprechen dafür, daß Antikonvulsiva im Zusammenhang mit der HB-E geistig-neurologische Entwicklungsstörungen induzieren können.

Hanson und Smith wiesen 1976 darauf hin, daß die intellektuelle Retardierung der Kinder ihrer Serie mit der mütterlichen Antikonvulsivaeinnahme zusammenhinge. Auch in unserer Untersuchung waren 2/5 Kindern mit der Diagnose HB-E neurologisch auffällig bzw. geistig retardiert.
In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß Antiepileptika theoretisch auch einen negativen Effekt auf postnatal sich entwickelnde Organsysteme (wie z.B. Kleinhirnentwicklung, Myelinisierung von Axonen) haben könnten. Dies wäre bei stillenden medizierten Epileptikerinnen zu beachten.

Die Pathogenese der durch Antiepileptika hervorgerufenen akrofazialen Dysmorphie ist unbekannt. Es seien hier nur einige Hypothesen vorgestellt:

- Einer der wichtigsten Effekte ist eine hauptsächlich durch Phenobarbital/Primidon und Diphenylhydantoin bewirkte Erniedrigung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und eine Verlängerung der Prothrombinzeit. Die genannten Antikonvulsiva führen zu einer Induktion der Cytochrom -P 450 abhängigen Enzyme (106/107). Das durch hepatische Mikrosomen oxidativ degradierte Vitamin K erfährt so einen beschleunigten Abbau, was zu einer Vitamin K-Defizienz führen kann.
Paulson et al. (90) verweisen auf die Möglichkeit, daß sich der fundamentale Defekt in der mesenchymalen Ära entweder sekundär zu den in den Blutgefäßen induzierten Veränderungen verhält oder Hämorrhagien zuzuschreiben ist.

- Weiterhin wird eine Induktion hepatischer mischfunktioneller Enzymsysteme beschrieben, was zu einem verstärkten Katabolismus und einer erhöhten Ausscheidung von Vitamin D führt (36/59/86). Desweiteren erfolgt eine Entleerung der biologisch aktiven Vitamin D-Metaboliten im Körper. Dies könnte zu Ossifikations- und Mineralisationsstörungen mit den evtl. dadurch bedingten Schädel- und Skelettveränderungen führen.

- Immer wieder wird auf folsäureantagonistische Wirkungen von Antikonvulsiva verwiesen (4/39/45). Einige Autoren führen eine verringerte intestinale Absorption von Folsäure, eine Vergrößerung des hepatischen Katabolismus und eine verminderte Konversion in aktive Metaboliten an (49/61/78/117/124). Der so veränderte Folsäurespiegel könnte via Herabsetzung der Thyminsynthese die Zellvermehrung reduzieren. Trotzdem ist die Antifolatwirkung keinesfalls klar definiert, weswegen auch prophylaktische Folsäuregaben nicht empfohlen werden.
- Desweiteren sind direkte Wirkungen auf das Zellwachstum und Reparaturprozesse im Bindegewebe (39), sowie Interferenzen mit dem Bindegewebsmetabolismus wie Knochenbildung und Kollagensynthese (63) beschrieben worden.

Einige vermutlich sekundäre Faktoren seien kurz angeführt:

- immundepressive Effekte (39)
- Interferenz mit dem Metabolismus der 17-Ketosteroide und 17-Hydroxysteroide (94)
- Beeinflussung von Plasmaeiweißbindungen wie z.B. Lösung des T4 aus Thyreoglobulin, sowie Abfall von Serum-Protein gebundenem Jod (94)
- Hemmung der Insulinsekretion und Verringerung der Glukosetoleranz (86/94)
- Beeinflussung des Methyl-Dopa-Metabolismus (32)

Die Frage, ob die beschriebenen teratogenen Mechanismen alleine zur Induktion der HB-E ausreichen oder ob ein genotypisch fixierter Schwellenwert durch Antiepileptika überschritten wird, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

## 5.5. Konsequenzen für die Beratung und Behandlung epileptischer Mütter während der Schwangerschaft

Außer dem Wiederholungsrisiko an Epilepsie zu erkranken, sind folgende Risikofaktoren für die Nachkommenschaft epileptischer Eltern in Betracht zu ziehen:

1. Antikonvulsiva, insbesondere Hydantoin und Barbiturat/Primidon beinhalten ein teratogenes Risiko. In unserer Untersuchungsserie fanden wir die HB-E bei 9% der Kinder der Medikamentengruppe.

2. Große Mißbildungen ohne akrofaziale Dysmorphie treten bei Kindern epileptischer Mütter und Väter häufiger auf als bei den entsprechenden Kontrollgruppen.

3. Kinder von Müttern mit Anfällen während der Schwangerschaft zeigen in einigen Studien häufiger geistig-neurologische Störungen und Fehlbildungen als Kinder von Müttern ohne Anfälle im Verlauf der Schwangerschaft.

Die Beratung von Epileptikerinnen mit Kinderwunsch ist nicht nur auf Grund der genannten Faktoren sehr diffizil. Bisher gibt es keine kontrollierten Studien über den Einfluß psychologischer Momente bei schwangeren Epileptikerinnen. Eine ambivalente Haltung gegenüber dem Kind oder dem Ehemann könnte zu Schlafverlust oder Hyperventilation führen, was wiederum anfallsprovozierend wirken könnte. Weiterhin könnten psychologische Probleme zu einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme führen. Hier ist insbesondere die Angst anzuführen, mit dem Gebrauch von Antiepileptika das werdende Leben zu schädigen. Dies könnte konsequenterweise zu einem Abfall der Plasmakonzentration der Antikonvulsiva mit konsekutiver Steigerung der Anfallshäufigkeit führen.

Auf der anderen Seite sind auch postnatale Faktoren zu berücksichtigen. Die Entwicklung des Kindes könnte durch eine durch die Krankheit Epilepsie und ev. sedierende Medikamente beeinträchtigte Mutter Schaden erleiden. Darüberhinaus betreffen teratogene Effekte nicht nur das Kind sondern auch die Mutter. Die postnatale Erkenntnis der unerwarteten Mißbildungen und herabgesetzten Funktion des Kindes kann bei der Mutter leicht das Gefühl der Schuld und Frustration erzeugen, worunter im Endeffekt wiederum das Kind zu leiden hätte. Wegen der angedeuteten Problematiken erscheint ein ausgesprochen behutsames Vorgehen in der Beratung der Patientinnen dringend geboten.
Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, daß die Plasmakonzentrationen v.a. von Phenytoin und Phenobarbital im Verlaufe der Schwangerschaft fallen und während des Puerperiums steigen (15/56). Mögliche Ursachen dafür sind eine geringere intestinale Absorptionsrate wegen herabgesetzter Darmmotilität; modifizierte Zusammensetzung des Magensaftes, die die Bioverfügbarkeit der Antikonvulsiva verändern könnte; herabgesetzte Proteinbindung; gesteigerte hepatische und renale Clearance und die schon erwähnte problematische Compliance.

Es konnte gezeigt werden, daß ein Anstieg der Anfallsfrequenz mit herabgesetzten Plasmaspiegeln von Antiepileptika korreliert (21). Falls die Dosis im Verlauf der Schwangerschaft gesteigert wurde, ist mit einer weiteren Erhöhung im Wochenbett zu rechnen, was möglicherweise zu Intoxikationen der Mutter führt (106).

Um die für Mutter und Kind gefährlichen Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Antikonvulsiva zu beherrschen, sind kontinuierliche Messungen im Sinne des therapeutischen drug monitorings notwendig. In die Beratung von Epileptikerinnen mit Kinderwunsch sind auch postnatale Schwierigkeiten einzubeziehen:

So ist bei Diphenylhydantoin-, Primidon- oder Phenorbarbital- exponierten Neugeborenen ein Apathie-Hypotonie-Syndrom beschrieben worden (102/106). Dieses dauert in der Regel bis zu 10 Tagen an. Nachfolgend haben etwa 20-30% der Kinder Entzugssymptome mit Hyperexzitabilität, Tremor und muskulärer Hypertonie sowie einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus. Letzterer kann Monate andauern.

Die besonders durch Phenobarbital und Phenytoin bewirkte Enzyminduktion kann therapeutisch zur Prophylaxe des Neugeborenenikterus benutzt werden.
Neugeborene haben nach Antikonvulsivaeinnahme der Mutter ein höheres Risiko eine Spontanblutung zu erleiden (106). Dabei treten die Blutungen in der Haut oder der Pleura- und Peritonealhöhle auf.
Dies wurde mit einem durch Antikonvulsiva hervorgerufenen beschleunigten Abbau des Vitamin K assoziiert (79).

Daraufhin schlugen mehrere Autoren eine prophylaktische Vitamin K-Gabe vor. Es wurden orale Vitamin K-Substitutionen während der letzten vier Schwangerschaftswochen und eine iv-Gabe unter der Geburt empfohlen (13). Andere Autoren beschränken sich auf die letzten Tage der Schwangerschaft (106).

Für eine optimale Überwachung des Neugeborenen müssen neben den diaplazentar übergegangenen Medikamenten auch die mit der Muttermilch zugeführten Antikonvulsiva-Mengen berücksichtigt werden. Dabei ist zu beachten, daß das ZNS während der Zellteilung gegenüber Noxen besonders vulnerabel ist. Postnatal sich entwickelnde Organsysteme wie z.B. der Aufbau synaptischer Verbindungen im ZNS können prinzipiell durch Antiepileptika geschädigt werden.

Die bis dato vorliegenden Daten deuten an, daß wegen dem geringen Übergang von Valproinat und Diphenylhydantoin in die Muttermilch die Konzentrationen dieser Medikamente beim Kind nicht bestimmt werden müssen. Bei einer Behandlung der Mutter mit Primidon/Phenobarbital, Ethosuximid oder Carbamazepin sollten regelmäßig Blutspiegel-Bestimmungen beim Kind erfolgen. Die psychologisch wichtige Mutter-Kind-Interaktion beim Stillen ist in diese Überlegungen miteinzubeziehen.

Aus der bisherigen Diskussion lassen sich folgende Vorschläge ableiten:

Wenn immer möglich,sollten alle erwähnten Risiken vor Beginn einer Schwangerschaft geklärt und den Eltern erörtert werden. Falls der Typus der Epilepsie es gestattet, empfehlen wir andere antikonvulsive Substanzen als Hydantoine oder Barbiturate zu nehmen. Ist das Anfallsleiden durch eine Monomedikation beherrschbar, ziehen wir diese einer Multimedikation vor; bei einer Mehrfachmedikation sind signifikant häufiger kleine Anomalien beobachtet worden (34/57).

Nach den Untersuchungen von Majewski et al. (68) sind zerebrale Störungen bei Müttern mit Anfällen während der Schwangerschaft häufiger und in ihren Folgen meist gravierender als die HB-E. Deshalb sollten Anfälle (nicht zuletzt auch wegen der Mutter) unterdrückt werden, falls nötig mit Hydantoinen. Von einer Kombination mit Barbituraten würden wir allerdings abraten.
Kontinuierliche Blutspiegel-Bestimmungen der Antikonvulsiva und ev. Anpassung an den therapeutischen Bereich sollten vorgenommen werden. Zu niedrige Werte könnten Anfälle provozieren, zu hohe bedeuten ein größeres Risiko (82). Gegen Ende der Schwangerschaft sollten prophylaktische Vitamin K-Gaben erfolgen. Wegen des möglichen Übergangs von Antiepileptika in die Muttermilch, kann es bei stillenden Müttern ratsam erscheinen, das Kind ebenfalls einem drug monitoring zu unterziehen.

Die Komplexität der Gesamtproblematik erfordert großes Einfühlungsvermögen des behandelnden Arztes. Da von Anbeginn der Geburtsplanung bis Jahre nach der Geburt eine kontinuierliche Beratung/Behandlung notwendig ist, muß das dafür notwendige Vertrauensverhältnis unbedingt geschaffen werden. Dies kann eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordern.

Wir weisen darauf hin, daß dem Dysmorphiemuster kleiner Mißbildungen eine nicht zu unterschätzende klinische Bedeutung zukommt. Es besteht eine Korrelation zwischen der Ausbildung einer großen Mißbildung und mehrerer kleiner Anomalien. Da Mißbildungen der inneren Organe z. B. des Urogenitalsystems oder Herzfehler oft erst im späteren Kindesalter entdeckt werden, sollten kleinere Anomalien als "Marker" benutzt und das Kind intensiv untersucht werden, insbesondere auch im Hinblick auf eine neurologische Schädigung.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Durch persönliche Untersuchung von 83 Kindern epilepsiekranker Mütter konnte bestätigt werden, daß eine spezifische Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (HB-E) existiert.

Die HB-E ist durch ein spezielles Dysmorphiemuster charakterisiert. Kernsymptom ist die kraniofaziale Dysmorphie (Epikanthus, Hypertelorismus, tief eingesunkene, breite Nasenwurzel, wulstige Lippen). In variablem Ausmaß können Nagel-/Phalangenhypoplasie, Mikrozephalie, neurologische und geistige Schäden, prä- und postnatales Wachstumsdefizit und innere Fehlbildungen hinzutreten.

Unter den Nachkommen behandelter Mütter zeigte sich die HB-E in einer Häufigkeit von ca. 9% (5/55).

4/5 unserer Patienten mit HB-E traten in der Barbiturat/Primidon-Gruppe auf. Diese Substanzen wurden in unserem Kollektiv auch am häufigsten verordnet. Ein Fall konnte mit Phenytoin-Gabe assoziiert werden. 4/5 unserer HB-E Kinder hatten Mütter mit einer primär generalisierten Epilepsie. Bei ebenfalls vier dieser Kinder hatte die Mutter Krampfanfälle während der Schwangerschaft erlitten.

3/5 unserer Patienten mit HB-E wiesen eine geistige Retardierung bzw. neurologische Auffälligkeiten auf.

Auf Grund der Häufung der verschiedenen Risikofaktoren wird auf die Möglichkeit einer multifaktoriellen Genese der Embryopathie verwiesen.

Untersuchungsergebnisse und Hypothesen zur Ätiopathogenese der HB-E werden diskutiert.

Aus der vorliegenden Studie und aus der Literatur wird deutlich, daß Hydantoine und Barbiturate/Primidon beim Menschen teratogen sein können. Krampfanfälle während der (Früh-) Gravidität können die embryo-fetale Gehirnentwicklung empfindlich stören. Es gilt den größeren Schaden abzuwenden:

Zur Vermeidung von Krampfanfällen und deren Folgen erscheint die Fortführung der antikonvulsiven Therapie während der Schwangerschaft geboten. Falls möglich, sollte einer Monomedikation der Vorzug gegeben und auf die Kombination Hydantoine/Barbiturate verzichtet werden. Vor der Schwangerschaft sollte der Versuch unternommen werden, Krampffreiheit z.B. durch Carbamazepin zu erreichen.

Die Mutter ist einem therapeutischen drug monitoring zuzuführen. Gegen Ende der Schwangerschaft werden eine prophylaktische Vitamin K-Gabe und, wegen dem möglichen Übergang von Antiepileptika in die Muttermilch, engmaschige Untersuchungen von Mutter und Kind empfohlen.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS


1. ALLEN, R.W.
FRANK, L.B.
Fetal Hydantoin Syndrome, Neuroblastoma, and Hemorrhagic Disease in a Neonate
JAMA, 244 , 1464-1465 (1980)

2. ANDERSON, R.C.
Cardiac defects in children of mothers receiving anticonvulsant therapy during pregnancy
J. Pediatr. 89 , 318-319 (1976)

3. ANNEGERS, J.F.
ELVEBACK, L.R.
HAUSER, W.A.
KURLAND, L.T.
Do anticonvulsants have a teratogenic effect?
Arch. Neurol. 31 ,364-373 (1974)

4. ANNEGERS, J.F.
ELVEBACK, L.R.
HAUSER, W.A.
KURLAND, L.T.
Epilepsy Anticonvulsants And Malformations
Birth Defects Original Article Series Nr. 11 , 157-160 (1975)

5. BÄRTSCHI, E.
EGLI, M.
HESS, R.
KARBOWSKI, K.
SCOLLO-LAVIZZARI, G.
VASSELLA, F.
Zur Arbeit von A. SCHINZEL: "Fetales Hydantoin-Syndrom bei Geschwistern"
Schweiz. Med. Wschr. 109 , Nr. 25 (1979)

6. BARR, M.
POZNANSKI, A.K.
SCHMICKEL, R.D.
Digital hypoplasia and anticonvulsants during gestation: A teratogenic syndrome?
J. Pediatr., 84 ,2, 254-256 (1974)

7. BARRY, J.E.
DANKS, D.M.
Anticonvulsants And Congenital Abnormalities
Lancet II, 48-49 (1974)

8. BERKOWITZ, F.E.
Fetal Malformation due to Phenobarbitone
S.Afr.Med.J., 55 , 100-101 (1978)

9. BETHENOD, M.
FREDERICH, A.
Les enfants des antiepileptiques
Pediatrie, 30 , 227-248 (1975)

10. BIALE, Y.
LEWENTHAL, H.
ADERET, N.B.
Congenital Malformations Due to Anticonvulsive Drugs
Obstet Gynecol, 45 , Nr. 4, 439-442 (1975)

11. BJERKEDAL, T.
Outcome of pregnancy in women with epilepsy, Norway 1967-1978. Congenital malformations
In: JANZ D., BOSSI L., DAM M., HELGE H., RICHENS A., SCHMIDT D., Eds.
Epilepsy, pregnancy, and the child.
New York, Raven Press, 175-178 (1982)

12. BJERKEDAL, T.
CZEIZEL, A.
GOUJARD, J.
KALLEN, B.
MASTROIACOVA, P.
NEVIN, P.
OAKLEY, G.
ROBERT, E.
Valproic Acid And Spina Bifida
Lancet, 1096 (1982)

13. BLEYER, W.A
SKINNER, A.L.
Fatal Neonatal Hemorrhage After Maternal Anticonvulsant Therapy
JAMA, 235 ,Nr. 6, 626-627 (1976)

14. BOSSI, L.
Klinische und pharmakologische Beobachtungen bei 31 Neugeborenen von epileptischen Müttern
In: Epilepsie 1979, DOOSE H., DAM M., GROß-SELBECK G., MEINARDI H., Eds.,
Georg Thieme Verlag 23-27 (1979)

15. BOSSI, L.
Plasma Levels and Clinical Effects of Antiepileptic Drugs in Pregnant Epileptic Patients and Their Newborns
In: Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring
Raven Press, New York, 9-18 (1980)

16. BUSTAMENTE, S.A.
STUMPFF, L.C.
Fetal Hydantoin Syndrome In Triplets
Amer. J. Dis. Child.,
132 , 978-979 (1978)

17. CAIRNEY, P.
HORNABROOK, R.W.
AINSWORTH, J.W.
Sodium valproate in pregnancy
New Zealand Med. J., 94 , 238 (1981)

18. CLAY, S.A.
Mc VIE, R.
CHEN, H.
Possible teratogenic effect of valproic acid
J. Pediatr., 828 (1981)

19. CORCORAN, R.
RIZK, M.W.
Vacterl Congenital Malformation And Phenytoin Therapy?
Lancet, 960 (1976)

20. DALENS, B.
RAYNAUD, E.-J.
GAULME, J.
Teratogenicity of valproic acid
J. Pediatr., 97 , Nr. 2, 332-333 (1980)

21. DANSKY, L.
ANDERMANN, E.
SHERWIN, A.L.
ANDERMANN, F.
Mc GILL, R.A.
Maternal Epilepsy And Birth Defects: Correlation With Plasma Anticonvulsant Levels During Pregnancy
Hum. Genet., 31 (6), 69 A (1979)

22. DEBLAY, M.F.
L´enfant de mere epileptique. Etude prospective a propos de 85 cas
These Medicine, Nancy, 1978

23. DICKINSON, R.G.
HARLAND, R.C.
LYNN, R.K.
BREWSTER, S.
GERBER, N.
Transmission of valproic acid (Depakene) across the placenta: Half-life of the drug in mother and baby
J. Pediatr., 94 , Nr. 5, 832-835 (1979)

24. DIEHL, L.W.
HERHA, J.
Ein Beitrag zum Problem pränataler Schädigungen bei antiepileptischer Langzeitmedikation
Nervenarzt, 48 , 608-611 (1977)

25. DIETERICH, E.
KÖHNEL, A.
SEYFEDDINIPUR, N.
SPRANGER, I.
Antiepileptika-Embryopathie
Mschr. Kinderheilk. 126 , 286-287 (1978)

26. DIETERICH, E.
LUKAS, A.
STEVELING, A.
SEYFIDDINIPUR, N.
SPRINGER, J.
Art und Ausmaß von Fehlbildungen bzw. Fehlbildungsmustern bei Kindern antiepileptisch behandelter Väter und Mütter
In: DOOSE, H. DAM, M. GROSS-SELBECK, G. MEINHARDI, H. (EDS)
EPILEPSIE 1979
Thieme - Stuttgart, p. 47 ff

27. DIETERICH, E.
Antiepileptika-Embryopathien
Erg. Innere Med. Kinderheilk. 43 , 93-104 (1980)

28. ELEFANT, E.
Das embryopathische Hydantoin-Syndrom
Klin. Pädiatr. 190 , 307-312 (1978)

29. ELSHOVE, J.
VAN ECK, J.H.M.
Aangeboren misvormingen, met name gespleten lip met zonder gespleten verhemelte, bji kinderen van moeders met epilepsie
Ned. T. Geneesk. 115 , 1371-1375 (1971)

30. ELSHOVE, J.
Cleft palate in the offspring of female mice treated with phenytoin
Lancet 1969 II, 1074

31. ERICKSON, J.D.
OAKLEY, G.D.
Seizure disorders in mothers of children with orofacial clefts: A case control study
J. Pediatr. 84 , 244-246 (1974)

32. FEDRICK, J.
Epilepsy And Pregnancy: A Report From The Oxford Linkage Study
Br. med. J. 1973 / 2, 442-448

33. FEINGOLD, M.
BOSSERT, W.H.
Normal values for selected physical parameters: An aid to syndrome delineation
Birth Defects, Orig. Art. Series X, 13 , 1-15 (1974)

34. FISCHER, P.
Zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und der Verteilung optimaler obstetrischer und postnataler Faktoren bei Kindern epileptischer Mütter
Inaug.Diss. Med. Tübingen 1981

35. FRASER, F.C.
Interactions and multiple causes
In: WILSON J.G., FRASER F.C., Eds: Handbook of Teratology, New York, Plenum Press, 2 445-463 (1977)

36. FRIIS, B.
SARDEMANN, H.
Neonatal hypocalcaemia after intra-uterine exposure to anticonvulsant drugs
Arch.Dis.Child. 52 , 239-247 (1977)

37. FRITZ, H.
MÖLLER, D.
HESS, R.
Comparative Study Of The Teratogenicity Of Phenobarbitone, Diphenylhydantoin and Carbamazepine In Mice
Toxicology, 6 , 323-330 (1976)

38. GERMAN, J.
KOWAL, A.
EHLERS, K.H.
Trimethadion and human teratogenesis
Teratology, 3 , 349-362 (1970)

38a. GILL, J.
Zur Häufigkeit und Pathogenese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie
Inaug.Diss.Med. Düsseldorf (1982)

39. GIRAUD, J.R.
HOPPELER, J.M.
METTEY, R.
FIZAZI, T.
deTOURRIS, H.
COLASSON, F.
Risques teratogenes des traitements antiepileptiques
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 11 , 385-391 (1982)

40. GOMEZ, M.R.
Possible teratogenicity of valproic acid
J. Pediatr., 98 , 508-509 (1981)

41. GOODMAN, R.M.
KATZNELSON, M.B.M.
HERTZ, M.
KATZNELSON, D.
ROTEM, Y.
Congenital malformation in four siblings of a mother taking anti-convulsant drugs
Am. J. Dis. Child. 130 , 884-887 (1976)

42. GOUJARD, J.
HUEL, G.
RUMEAU-ROUQUETTE, C.
Antiepileptiques et malformations congenitales
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 3 , 831-842 (1974)

43. GROSS, S.J.
KOSMETATOS, N.
GRIMES, Ch.T.
WILLIAMS, M.L.
Newborn Head Size And Neurological Status
Am. J. Dis. Child. 132 , 753-756 (1978)

44. HANSON, J.W.
SMITH, D.W.
The fetal hyndantoin syndrome
J. Pediatr. 87 , 285-290 (1975)

45. HANSON, J.W.
MYRIANTHOPOULOS, N.C.
SEDGWICK-HARVEY, M.A.
SMITH, D.W.
Risks to the offspring of women treated with hydantoin anti-convulsant with emphasis on the fetal hydantoin syndrome
J. Pediatr. 89 , 662-668 (1976)

46. HANSON, J.W.
SMITH, D.W.
(Letter to the Editor)
J. Pediatr. 90 , 674-675 (1977)

47. HARBISON, R.D.
BECKER, B.A.
Relation of Dosage and Time of Administration of Diphenylhydantoin to its Teratogenic Effect in Mice
Teratology 2 , 305-312 (1969)

48. HARBISON, R.D.
BECKER, B.A.
Comparative Embryotoxicity of Diphenylhydantoin and some of its Metabolites in Mice
Teratology 10 , 237-242 (1974)

49. HEINONEN, O.P.
SLONE, D.
SHAPIRO, S.
Birth defects and drugs in pregnancy
PSG Publ. Company, Littleton (1977)

50. HILL, R.M.
VERNIAUD, W.M.
HORNING, M.G.
Mc. CULLEN, L.B.
MORGAN, N.F.
Infants Exposed in Utero to Anti-epileptic Drugs
Am. J. Dis. Child. 127 , 645-653 (1974)

51. HIILESMAA, V.K.
TERAMO, K.
GRANSTRÖM, M.-L.
Fetal Head Growth Retardation Associated With Maternal Anti-epileptic Drugs
Lancet, 165-167 (1981)

52. HURD, R.W.
WILDER, B.J.
VAN RINSVELT, H.A.
Valproate, Birth Defects, And Zinc
Lancet, 181 (1983)

53. JANZ, D.
FUCHS, U.
Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich?
Dtsch. med. Wschr. 89 , 241-243 (1964)

54. JANZ, D.
Teratologische Wirkungen von Anti-epileptika
Biblthca. psychiat. 151 , 86-98 Karger, Basel 1975

55. JANZ, D.
Haben Antiepileptika eine teratogene Wirkung bei Menschen?
Dtsch. med. Wschr. 103 , 485-487 (1978)

56. JANZ, D.
Antiepileptic Drugs and Pregnancy: Altered Utilization Patterns and Teratogenesis
Epilepsia, 23 (Suppl.1) 53-63 (1982)

57. KOCH, S.
GÖPFERT-GEYER, I.
JÄGER-ROMAN, E.
JAKOB, S.
HUTH, H.
HARTMANN, A.
RATING, D.
HELGE, H.
Antiepileptika während der Schwangerschaft
DMW, 108.JG , Nr. 7, 250-257 (1983)

58. KOPPE, J.G.
BOSMAN, W.
OPPERS, V.M.
SPAANS, F.
KLOOSTERMAN, G.J.
Epilepsie en aangeboren afwijkingen
Ned. T. Geneesk. 117 , 220-224 (1973)

59. KRUSE, K.
On the Pathogenesis of Anticonvulsant-Drug-Induced Alterations of Calcium Metabolism
Eur. J. Pediatr., 138 , 202-205 (1982)

60. KUNZE, D.
MURKEN, J.D.
Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit neuen Somatogrammen
Kinderarzt 5 , 1077-1085 (1974)

61. LAKOS, P.
CZEIZEL, E.
A teratological evaluation of anticonvulsant drugs
Acta paediat. Acad. Scient. Hung. 18 , 145-153 (1977)

62. LEIBER, B.
HÖVELS, O.
Embryopathisches Hydantoin-Syndrom
Mschr. Kinderheilk., 124 , 634-637 (1976)

63. LORENTE, C.
TASSINARI, M.S.
KEITH, D.A.
The Effects of Phenytoin on Rat Development: An Animal Model System for Fetal Hydantoin Syndrome
Teratology, 24 , 169-180 (1981)

64. LOUGHNAN, P.M.
GOLD, H.
VANCE, L.C.
Phenytoin Teratogenicity in Man
Lancet 1973 / I, 70-72

65. LOWE, C.R.
Congenital Malformations Among Infants Born to Epileptic Women
Lancet 1973 / I, 9-10

66. MACKLER, B.
GRACE, R.
TIPPIT, D.F.
LEMIRE, R.J.
SHEPARD, T.H.
KELLEY, V.C.
Studies of the Development of Congenital Anomalies in Rats
Teratology 12, 291-296 (1975)

67. MAJEWSKI, F.
HUENGES, R.
DOPFER, R.
Zur Variabilität der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
Vortrag 74. Tgg. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Freiburg 3.-6.9.1978

68. MAJEWSKI, F.
STEGER, M.
RICHTER, B.
GILL, J.
RABE, F.
The teratogenicity of hydantoins and barbiturates in humans, with considerations on the etiology of malformations and cerebral disturbances in the children of epileptic parents
Biological Research in Pregnancy 2 , 45-57 (1981)

69. MAJEWSKI, F.
RAFF, P.
FISCHER, P.
HUENGES, R.
PETRUCH, P.
Zur Teratogenität von Antikonvulsiva
Dtsch. med. Wschr. 105 , 719-723 (1980)

70. MARTINEZ, G.
SNYDER, R.D.
Transplacental passage of primidone
Neurology 23 , 381-383 (1973)

71. MARTZ, F.
FAILINGER, C. III.
BLAKE, D.A.
Phenytoin teratogenesis: Correlation between embryopathic effects and covalent binding of putative arene oxide metabolite in gestational tissue
J. Pharmacol. Exp. Ther. 203 , 231-239 (1977)

72. MASSEY, K.M.
Teratogenic Effects Of Diphenylhydantoin Sodium
J. Oral Therapeutics Pharmacology 2 / 5, (1966)

73. MEADOW, S.R.
Anticonvulsant Drugs And Congenital Abnormalities
Lancet 1968 II, 1296

74. MEADOW, S.R.
Congenital Abnormalities And Anticonvulsant Drugs
Proc. roy. Soc. Med. 63 , 48-49 (1970)

75. MELCHIOR, J.C.
SVENSMARK, O.
TROLLE, D.
Placental transfer of phenobarbitone in epileptic women, and elimination in the newborn
Lancet 1967 II, 860-861

76. MEYER, J.G.
The Teratological Effects of Anticonvulsants and the Effects on Pregnancy and Birth
Europ. Neurol. 10 , 179-190 (1973)

77. MIRKIN, B.L.
Diphenylhydantoin: Placental transport, fetal localisation, neonatal metabolism and possible teratogenic effects
J. Pediatr. 78 , 329-337 (1971)

78. MONSON, R.R.
ROSENBERG, L.
HARTZ, S.C.
SHAPIRO, S.
HEINONEN, O.P.
SLONE, D.
Diphenylhydantoin and selected congenital malformations
New. Engl. J. Med. 289 , 1049-1052 (1973)

79. MOUNTAIN, K.R.
HIRSH, J.
Neonatal Coagulation Defect Due To Anticonvulsant Drug Treatment In Pregnancy
Lancet, 265-268 (1970)

80. MYHRE, S.A.
WILLIAMS, R.
Teratogenic effect associated with maternal primidone therapy
J. Pediatr., 99 , Nr. 1, 160-162 (1981)

81. NAKANE, Y.
Congenital Malformation among Infants of Epileptic Mothers treated during Pregnancy - The Report of a Collaborative Study Group in Japan
Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica 33 , 363-369 (1979)

82. NAKANE, Y.
et al.
Multi-institutional Study on the Teratogenicity and Fetal Toxicity of Antiepileptic Drugs: A Report of a Collaborative Study Group in Japan
Epilepsia, 21 , 663-680 (1980)

83. NAU, H
ZIERER, R.
SPIELMANN, H.
NEUBERT, D.
GANSAU, CH.
A New Model For Embryotoxicity Testing: Teratogenicity And Pharmacokinetics Of Valproic Acid Following Constant-Rate Administration In The Mouse Using Human Therapeutic Drug And Metabolite Concentrations
Life Sciences, 29 , 2803-2814 (1981)

84. NAU, H.
RATING, D.
KOCH, S.
HÄUSER, I.
HELGE, H.
Valproic Acid and Its Metabolites: Placental Transfer, Neonatal Pharmacokinetics, Transfer via Mother's Milk and Clinical Status in Neonates of Epileptic Mothers
J.Pharmacol.Exp.Ther., 219 , 768-777 (1981)

85. NELLHAUS, G.
Head Circumference From Birth To Eighteen Years
Pediatrics 41 , 106-114 (1968)

86. NEUBERT, D.
HELGE, H.
RÖHNELT, M.
Zum Problem pränataler Schädigungen bei antiepileptischer Therapie
In: HELMCHEN, H. DIEHL, L. (HRSG) Antiepileptische Langzeitmedikation
Biblthca. psychiat. 151 , 99-113, Basel 1975

87. NEUHÄUSER, G.
SCHWANITZ, G.
ROTT, H.
Zur Frage mutagener und teratogener Wirkungen von Antikonvulsiva
Fortschr. Med. 88 , 819-820 (1970)

88. NICKEL, R.
Standardkurven der intrauterinen Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang
Inaug. Diss. München 1972

89. NISWANDER, J.D.
WERTELCKI, W.
Congenital Malformation Among Offspring Of Epileptic Women
Lancet, 1062 (1973)

90. PAULSON, G.W.
PAULSON,R.B.
Teratogenic Effects of Anticonvulsants
Arch.neurol., 38 , 140-143 (1981)

91. PAULSON, R.B.
PAULSON, G.W.
JREISSATY, S.
Phenytoin and Carbamazepine in Production of Cleft Palates in Mice Comparison of Teratogenic Effects
Arch.Neurol., 36 , 832-836 (1979)

92. PENDERGRASS, T.W.
Fetal Hydantoin Syndrome And Neuroblastoma
Lancet, 150 (1976)

93. PHELAN, B.S.
PELLOCK, J.M.
NANCE, W.E.
Discordant Expression Of Fetal Hydantoin Syndrome In Heteropaternal Dizygotic Twins
New. Engl. J. Med., 307 , Nr. 2
99-101 (1982)

94. PINTO, W.
Abnormal Genitalia as a Presenting Sign in Two Male Infants With Hydantoin Embryopathy Syndrome
Amer. J. Dis. Child. 131 ,
452-455 (1977)

95. PRECHTL, H.F.R.
Neurological findings in newborn infants after pre- and postnatal complications
in: Aspects of prematurity and dysmaturity - Eds: JONIXS, J.H.P. VISSER, H.K.A. TOELSTRA, J.A. Leiden 1968

96. PTACEK, J.L.
A new syndrome: Multiple minor congenital anomalies with spastic diplegia, in offspring of epileptic mothers on anticonvulsant therapy
read before the Wisconsin Neurological Society Meeting, Green Lake, Wisconsin November 16, (1974)

97. RAFF, W.
Zur Häufigkeit und Genese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei Kindern epileptischer Mütter
Inaug. Diss. Tübingen 1982

98. RANE, A.
GARLE, M.
BORGA, O.
SJÖQVIST, E.
Plasma disappearance of transplacentally transferred diphenylhydantoin in the newborn studied by mass fragmentography
Clin. Pharmacol. Ther., 15 , 39-45 (1974)

99. RANE, A.
BERTILSSON, L.
PALMER, L.
Disposition of placentally transferred carbamazepine (Tegretol) in the newborn
Eur. J. Clin. Pharmacol., 8 , 283-284 (1975)

100. RANE, A.
HOPPEL, C.
HOJER, B.
Kinetics of placentally transferred phenytoin and its p-hydroxylated metabolites in newborn infants
Br. J. Clin., Pharmacol., 8 , 465-468 (1979)

101. RANE, A.
TUNELL, R.
Ethosuximide in human milk and in plasma of mother and her nursed infant
Br. J. Clin. Pharmacol.

102. RATING, D
JÄGER, E.
Postnatale Entwicklung von Kindern epileptischer Eltern
In: Epilepsie 1979, DOOSE H., DAM M., GROß-SELBECK G., MEINARDI H., Eds.
Georg-Thieme-Verlag, 40-47 (1979)

103. RATING, D.
JÄGER, E.
PATTBERG, B.
ENGELKE, K.
BECK-MANNAGETTA, G.
HELGE, H.
Anticonvulsant Therapy During Pregnancy and Child Development
Epilepsia 20 , 181-182 (1979)

104. RATING, D.
JÄGER-ROMAN, E.
KOCH, S.
GÖPFERT-GEYER, I.
JACOB, S.
HELGE, H.
Somatic parameters, diseases and psychomotor development in the offspring of epileptic parents
in: EPILEPSY, PREGNANCY AND THE CHILD
Eds: BOSSI, DAM, HELGE, JANZ RICKENS, SCHMIDT
Raven Press New York 1981

105. RATING, D.
NAU, H.
JÄGER-ROMAN, E.
GÖPFERT-GEYER, I.
KOCH, S.
BECK-MANNAGETTA, G.
SCHMIDT, D.
HELGE, H.
Teratogenic and Pharmacokinetic Studies Of Primidone during Pregnancy and In The Offspring Of Epileptic Women
Acta Paediatr. Scand., 71 , 301-311 (1982)

106. RATING, D.
NAU, H.
KUHNZ, W.
JÄGER-ROMAN, E.
HELGE, H.
Antiepileptika in der Neugeborenenperiode
Monatsschr. Kinderheilk., 131 6-12 (1983)

107. RATING, D.
JÄGER-ROMAN, E.
KOCH, S.
NAU, H.
KLEIN, P.D.
HELGE, H.
Enzyme Induction In Neonates Due To Antiepileptic Therapy During Pregnancy
in: loc. cit. Lit.-stelle Nr. 81

108. RATING, D.
JÄGER-ROMAN, E.
KOCH, S.
GÖPFERT-GEYER, I.
HELGE, H.
Minor anomalies in the offspring of epileptic parents
in: loc. cit. Lit.-stelle Nr. 81

109. ROBERT, E.
GUIBAUD, P.
Maternal Valproic Acid And Congenital Neural Tube Defects
Lancet, 937 (1982)

110. RUDD, N.L.
FREEDOM, R.M.
A possible primidone embryopathy
J. Pediatr., 94 , Nr. 5 835-837 (1979)

111. SABIN, M.
OXORN, H.
Epilepsy and Pregnancy
Obstet. Gynecol. 7 , 175-179 (1959)

112. SEIP, M.
Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero
Acta Paediatr. Scand. 65 , 617-621 (1976)

113. SHAPIRO, S.
HARTZ, S.C.
SISKIND V.
MITCHELL, A.A.
SLONE, D.
ROSENBERG, L.
MONSON, R.R.
HEINONEN, O.P.
INDANPÄÄN-HEIKILÄ, I.
SAXEN, L.
Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects
Lancet 1976 I, 272-275

114. SHAPIRO, S.
SLONE, D.
HARTZ, S.C.
ROSENBERG, L.
SISKIND, V.
MONSON, R.R.
MITCHELL, A.A.
HEINONEN, O.P.

Are hydantoins (phenytoin) human teratogens?
J. Pediatr. 90 , 673-674 (1977)

115. SHERMAN, S.
ROIZEN, N.

Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma
Lancet 1976 II, p. 517

116. SOUTH, J.

Teratogenic effect of anti-convulsants
Lancet 1972 II, p. 1154

117. SPEIDEL, B.D.
MEADOW, S.R.

Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn
Lancet 1972 II, 839-843

118. STARREVELD-ZIMMERMANN, A.A.C.

Are anticonvulsants teratogenic?
Lancet 1973 II, 48-49

119. SUCHESTON, M.E.
HAYES, T.G.
PAULSON, R.B.

Fetal malformation in valproate sodium treated CD-1 mice
Read before a meeting of the Teratology Society, Cedar Rapids, Iowa June 10, 1979

120. SULLIVAN, F.M.
Mc. ELHATTON, P.R.

A Comparison of the Teratogenic Activity of the Antiepileptic Drugs Carbamazepine, Clonazepam, Ethosuximide, Phenobarbital, Phenytoin and Primidone in Mice
Toxicol. Appl. Pharmacol. 40 365-378 (1977)

121. TERAMO, K.
HILLESMAA, V.
BARDY, A.
SAARIKOSKI, S.

Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure
J. Perinat. Med. 7 , 2-6 (1979)

122. TUNESSEN Jr., W.W.
LOWENSTEIN, E.H.

Glaucoma associated with the fetal hydantoin syndrome
Letters to the Editor:
J. Pediat., Nr. 1, 154-155 (1976)

123. VISSER, H.
HUISJES, H.J.
ELSHOVE, J.

Anticonvulsants and fetal malformations
Lancet 1976 I, p. 970

124. WAZIRI, M.
IONESCU, V.
ZELLWEGER, H.

Teratongenic Effect of Anticonvulsant Drugs
Amer. J. Dis. Child. 130 , 1022-1023 (1976)

125. WOOD, B.P.
YOUNG, L.W.
Pseudohyperphalangism in Fetal Dilantin Syndrome
Radiology, 131 , 371-372 (1979)

126. YANG, T.-S.
CHI, C.-C.
TSAI, C.-J.
CHANG, M.-J.
Diphenylhydantoin Teratogenicity in Man
Obstet. Gynecol., 52 , Nr. 6 682-685 (1978)

## 8. LEBENSLAUF

Als Sohn der Eheleute Elfriede Richter, geb. Lang, Sachbearbeiterin und Horst Richter, technischer Angestellter, wurde ich am 16.02.1955 in Remscheid-Lennep, kreisfreie Stadt Remscheid geboren.

In Remscheid-Lennep besuchte ich von 1962 - 1966 die Hauptschule und von 1966 - 1974 das städtische Röntgen-Gymnasium, an dessen mathematisch-naturwissenschaftlichem Zweig ich 1974 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1974 nahm ich an der Universität Düsseldorf das Studium der Humanmedizin auf.
Nach dem II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Oktober 1980 absolvierte ich an den Akademischen Lehrkrankenhäusern Gerresheim/Benrath (Düsseldorf) mein Praktisches Jahr, das ich mit dem III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Oktober 1981 abschloß.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 26. Januar 1982 erteilt.

Vom April 1982 bis Oktober 1982 habe ich mich in den USA aufgehalten und Einblicke in das dortige Gesundheitssystem gewinnen können.

In den Jahren 1979 bis 1984 habe ich meine Dissertation am Institut für Humangenetik und Anthropologie, Düsseldorf, fertiggestellt.

Seit Januar 1983 bin ich bei der Firma Beecham-Wülfing, Neuss, als verantwortlicher Arzt in der humanpharmakologischen Abteilung (Phase I) tätig.

## 9. ADDENDUM

Meinen herzlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Frank Majewski für die Vergabe des Themas, seine Anleitung und Geduld sowie jederzeitige Ansprechbarkeit aussprechen.

Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. RABE für seine Unterstützung bei der Datenerhebung in den Archiven der Ambulanz und den Stationen der Neurologischen Klinik der Klinischen Anstalten der Universität Düsseldorf danken.

Alle Schwestern der Neurologischen Ambulanz und Mitarbeiter des Institutes für Anthropologie und Humangenetik waren mir bei der Organisation und den Untersuchungen sehr hilfreich.